

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE - PARIS

ANNEE 1970

N°

15

THÈSE pour le DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

par MIMOUN Albert

né le 11 Novembre 1945 à SOUSSE (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le

**MISE AU POINT SUR LES ATTEINTES RÉNALES
AU COURS DE LA MALADIE LUPIQUE**

Président : M. J. DEBRAY, Professeur

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

--:--:--:--

ANNEE 1970

N°

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'Etat

par MIMOUN Albert

né le 11.11.45 à SOUSSE (Tunisie)

--:--:--:--

Présentée et soutenue publiquement le :

--:--:--:--

MISE AU POINT SUR LES ATTEINTES RENALES
AU COURS DE LA MALADIE LUPIQUE

--:--:--:--

Président : M. J. DEBRAY Professeur



UNIVERSITE DE PARIS VI
FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE

--:--:--:--

Professeurs titulaires :

MM. ANDRE R.	Hématologie
BRISSAUD H.	Pédiatrie
EROCARD R.	Médecine
BUGNARD L.	Biophysique
CAROLI J.	Médecine
CERBONNET G.	Chirurgie
CHERIGIE Ed.	Radiologie
CHIGOT P.L.	Chirurgie infantile
CONTE M.	Médecine
DAGUET L.	Bactériologie
DEBRAY J.	Médecine
FLABEAU F.	Chirurgie
GERBEAU J.	Thérapeutique
GOSSET J.	Chirurgie
HUGELIN A.	Physiologie
LAPLANE R.	Pédiatrie
LELORIER G.	Obstétrique
LOEPER J.	Médecine expérimentale - Immunologie
LOYGUE J.	Chirurgie
MAROIS M.	Histologie
MERGER R.	Obstétrique
MILHAUD G.	Biophysique



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551504_0030

MM. NICK J.	Neurologie
ORCEL L.	Anatomie Pathologique
PERRAULT M.	Médecine
POLONOVSKI Claude	Pédiatrie
POLONOVSKI Jacques	Biochimie
BICHET G.	Néphrologie
WOLFROMM R.	Médecine

Professeurs sans chaire

-:-:-:-:-

MM. CHALUT J.	Radiologie	MM. LESTRADET H.	Pédiatrie
Mme CHAPUT A.	Stomatologie	PICARD J.	Biochimie
GIRARD F.	Physiologie	ROUX Ch.	Embryologie
GOLVAN Y.J.	Parasitologie		

Maîtres de Conférences

-:-:-:-:-

MM. AKOUN G.	Médecine	MM. GUIRAUDON G.	Anatomie
ARDAILLOU R.	Physiologie	HERMAN D.	Médecine
BAUX S.	Chirurgie	HUGUET Cl.	Chirurgie
BITKER M.	Urologie	JACQUILLAT Cl.	Hématologie
BOURY G.	Chirurgie	LASFARGUES G.	Pédiatrie
BRICOUT F.	Bactério.Virol.	LEVY V.G.	Médecine
CATINAT J.	Médecine	MALAFOSSE M.	Chirurgie
CHEYMOL G.	Pharmacologie	MENSCH B.	Biophysique
CHOUARD Cl.	O.R.L.	MERY J.Ph.	Néphrologie
CLOAREC M.	Médecine	Mme MIGNON Fr.	Néphrologie
CONTAMIN F.	Médecine	PIERON R.	Médecine
COSCAS G.	Ophthalmologie	POULET J.	Médecine
DAUTRY P.	Chirurgie	RAMPINI Cl.	Biochimie
DELIGNE P.	Anesthésiologie	RICHARDET J.M.	Pédiatrie
DOYON	Radiologie	ROLAND J.	Anatomie Pathologique
DRY J.	Médecine	SALAT J.	Obstétrique
DUHAMEL G.	Hématologie	SALMON Ch.	Hématologie
FOUET P.	Thérapeutique	SANTARELLI J.	Obstétrique
GAUTHIER H.	Physiologie	WARGON H.	Médecine expéri.
GUILMET Cl.	Anesthésiologie	WEINMANN S.	Biochimie

.../...

Enseignants Associés

-:-:-:-:-

M.C.A. Associé - M. ELIAKIS Em. Médecine Légale

Enseignants Contractuels

-:-:-:-:-

A la mémoire de mes grands parents

A mon père

Dont la vie m'a toujours servi
d'exemple.

A ma mère, à mon frère, à mes soeurs,

A tous les miens

Que ce modeste travail soit un
témoignage de ma plus profonde
affection.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jacques DEBRAY

Qui nous a fait l'honneur de
nous confier le sujet de cette
thèse et de la présider.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre profonde
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jean ROUSSILLON
Médecin de l'Hôpital de MONTARGIS

En témoignage de notre attachement
et de notre respectueux dévouement
pour ses conseils et son ensei-
gnement généreux.

Qu'il soit assuré de notre recon-
naissance.

A Monsieur le Docteur Robert SZIGETI
Monsieur le Docteur Raymond GAUTHIER
Monsieur le Docteur André MAZINGARBE
Monsieur le Docteur Pierre CHAON
Monsieur le Docteur Jacques TRONC
Monsieur le Docteur François BADINIER
Monsieur le Docteur DEZARNAULDS
Monsieur le Docteur LESAGE

Médecins chefs de l'Hôpital de MONTARGIS

En remerciement de leur enseignement.

A Monsieur le Professeur Charles DEBRAY
Doyen de la Faculté Bichat-Beaujon

A qui nous devons notre formation
clinique.

A mes Maîtres de la faculté de Médecine de Strasbourg

Qui nous ont guidé au cours de
nos premières années d'étude.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine de PARIS

HISTORIQUE & INTRODUCTION

C'est en 1872 que Kaposi (1) individualise la forme systématique du lupus érythémateux disséminé qu'il décrit comme une maladie cutanée d'allure fébrile d'évolution mortelle survenant le plus souvent chez la femme.

Le lupus érythémateux aigu a été étudié pendant de nombreuses années par les dermatologistes et les lésions viscérales associées leur paraissaient secondaires aux manifestations cutanées.

En 1895 Osler (2) individualise un certain nombre de manifestations viscérales qui sont observées au cours du lupus érythémateux aigu.

En 1924 Libman et Sacks (3) décrivent des lésions verruqueuses endocardiques.

En 1932 Gross (4) découvre la présence de corps hématoxyliques dans les lésions cardiaques.

En 1935 Klemperer, Bachs et Schiffrin (5) étudient les lésions vasculaires sous le terme de "Maladie diffuse du système vasculaire de la circulation périphérique associée à un lupus érythémateux et à une endocardite" et font la première revue clinique et anatomopathologique de 23 cas dont 22 se présentent chez des femmes.

En 1948 Hargraves, Richmond et Morton (6) découvrent la cellule L.E.

En 1947 Siguier, Lian, Duperrat et Sarrazin créent le terme de lupo-érythémato-viscérinite maligne pour souligner l'importance pronostique des atteintes viscérales. 20 ans d'études cliniques et d'observations les plus diverses ont confirmé cette dénomination.

C'est Klemperer qui le premier a rattaché le L.E.D. aux maladies du collagène qui possèdent en commun certaines altérations morphologiques dont la plus importante est la dégénérescence fibrinoïde du collagène mais qui se distinguent par des caractères cliniques et biologiques.

Nous étudierons dans une première partie les caractères principaux du lupus érythémateux aigu disséminé puis dans une seconde partie un cas observé dans le service du Docteur ROUSSILLON à l'Hôpital de MONTARGIS qui se présentait plus particulièrement sous la forme d'un syndrome néphrotique et enfin dans une troisième partie la lupoérythématonéphrite.

PREMIERE PARTIE

=====

Nous rappelons ici les principaux caractères cliniques, biologiques et histologiques du lupus érythémateux aigu disséminé.

1°) Etude des manifestations cliniques :

Manifestations cutané-muqueuses

" articulaires

" cardiaques

" rénales

" pulmonaires

Autres manifestations.

2°) Etude des manifestations biologiques :

Signes biologiques d'ordre général

Cellules de Hargraves

Facteur de Haserich

Recherche d'anticorps

Anomalies immunologiques.

3°) Etude histologique

4°) Thérapeutique

ECOU DES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Nous emprunterons à Osler la description qu'il donnait du L.E.D. en 1895.

"Par érythème exsudatif on entend une maladie d'étiologie inconnue avec des lésions cutanées polymorphes : hyperémie, oedème et hémorragie ; des arthrites parfois et un nombre variable de manifestations viscérales, parmi lesquelles les plus importantes sont des crises gastro-intestinales, une endocardite, une péricardite, une néphrite aiguë, des hémorragies muqueuses"

Le L.E.D. est une maladie qui est due à des lésions du tissu conjonctif du système vasculaire, du derme et des membranes séreuses et synoviales. Il s'observe surtout chez la femme (80 à 90 %) (7) (8) jeune (âge moyen : 29 ans). Il semble qu'il soit plus fréquent chez les sujets de race noire (8) (9).

L'évolution est caractérisée par la possibilité de rémissions qui sont susceptibles de durer plusieurs années mais elle reste en règle mortelle.

L'étiologie du L.E.D. reste inconnue.

Le caractère auto immun du L.E.D. est basé sur l'existence de nombreuses anomalies protidiques et en particulier l'existence de facteurs antinucléaires. Il y a dans la maladie lupique une altération des mécanismes qui commandent la synthèse des anticorps, cependant rien ne prouve que ce trouble soit responsable des signes cliniques de la maladie (10) (11).

Manifestations cutané-muqueuses :

1°) Une éruption érythémateuse du visage en ailes de papillon s'étend sur la racine du nez et les pommettes. On peut voir aussi un aspect télangiectasique, de fines squames.

Elle peut être moins typique : formes bulleuses ou vésiculeuses, placards.

La localisation peut aussi varier. On peut la voir au niveau des parties découvertes : les oreilles, le cou, le dos, la poitrine, les épaules et les mains.

2°) Urticaire - oedème angioneurotonique

3°) Pigmentation - oedème de la peau

4°) Nodules sous-cutanés

5°) Télangiectasies

6°) Lésions muqueuses qui peuvent être érythémateuses, pétéchiales ou ulcéreuses localisées surtout dans la cavité buccale.

7°) Ulcérations chroniques de jambe

8°) Photosensibilité : on constate une aggravation des lésions par la lumière du soleil dans 33 % des cas.

Ces manifestations ne sont pas toujours retrouvées. Elles manquent parfois complètement et selon DUBOIS et LAMBERT, elles sont aussi aggravées par les rayons U.V. et certains médicaments (métaux lourds, Pénicilline, Sulfamides).

Manifestations articulaires :

Tumulty signale leur présence dans 90 % des cas (12).

Leur aspect est variable. Elles se localisent le plus souvent aux mains, aux coudes, aux poignets et aux genoux. Elles ont un caractère migrateur et sont souvent plus vives que ne le ferait supposer l'importance des déformations qui sont semblables à celles de la P.C.S. On note souvent des douleurs dans les tissus et les muscles périarticulaires de même qu'une certaine atrophie musculaire.

Elles évoluent par poussées suivant les phases d'acutisation de la maladie.

Manifestations cardio-vasculaires :

La plus fréquente (20 à 45 % des cas) est l'atteinte du péricarde qui se manifeste essentiellement par épanchement.

La myocardite existe à des degrés variables et peut aboutir

à l'insuffisance cardiaque. On la retrouve souvent à l'examen post-mortem.

L'atteinte de l'endocarde se manifeste par l'endocardite de Libman et Sachs dont le diagnostic est difficile à établir sur les seuls signes cliniques. Son existence est démontrée dans la moitié des cas (13) (14) à l'examen post-mortem.

On observe fréquemment (14) une cardiomégalie des anomalies de l'E.C.G. et des souffles cardiaques.

Les atteintes vasculaires du cours du D.V.D. intéressent le plus souvent les petits vaisseaux.

Les altérations des artères de taille moyenne et des grosses artères (15) (16) ont été signalées : thromboses artérielles, ulcères chroniques de jambe, disparition des pouls périphériques (17).

Une érythromégalie (18) un syndrome de Raynaud peuvent précéder les autres signes du D.V.D. (17).

On rencontre aussi une thrombo-phlébite superficielle et un livédo-réticulaire (17).

Manifestations rénales :

Elles se manifestent soit sous la forme d'une glomérulo-néphrite aiguë ou subaiguë, soit d'une néphrite chronique soit d'un syndrome néphrotique.

Nous étudierons d'une façon plus approfondie ces lésions rénales dans la troisième partie.

Manifestations pulmonaires :

Elles sont très fréquentes -

. Pleurésie (7) (19) fréquente dans les poussées évolutives laissant des remaniements cicatriciels dans les périodes de rémission tels que comblement des sinus costo-diaphragmatiques.

. Infiltrat pulmonaire avec surinfections banales ou tuberculeuses.

On a également décrit des pneumonies aseptiques analogues à celles que l'on rencontre parfois dans certaines formes de M.A.A. malins.

Les troubles fonctionnels surtout à type de dyspnée se rencontrent même en l'absence de signes radiologiques. Ils sont dus à une augmentation de la résistance de la membrane alvéolaire précoce et caractéristique (20) avec hypoventilation alvéolaire, désaturation en oxygène du sang artériel.

Manifestations hépatiques :

Les signes cliniques d'un dysfonctionnement hépatique sont rarement rencontrés dans le M.S.L. (21)

L'ictère est souvent en rapport avec une hémolyse (7).

L'hépatite lupique (22) (23) (24) survient chez les femmes jeunes sans antécédent d'ictère ni d'éthylisme, et se manifeste par :

. un ictère de type cholestatique ou viral évoluant par poussées.

- . une hépatomégalie
- . une splénomégalie
- . un état subfébrile
- . une atteinte articulaire fréquente
- . une érythrose palmaire, des angiomes stellaires
- . une V.S. très accélérée
- . une hypergammaglobulinémie
- . la présence caractéristique de cellules L.E.

Ces cas correspondent à une maladie lupique qui peut atteindre tous les viscères. Le terme d'hépatite lupique est à rejeter dans ces cas (25).

Par contre il existe des cas présentant les mêmes caractéristiques mais où l'on ne retrouve pas de cellules L.E. Ces cas peuvent être appelés hépatite lupique.

Manifestations gastro-intestinales :

1°) Dysphagie associée à un spéristaltisme et d'une dilatation de l'oesophage semblable à ce que l'on voit dans la sclérodermie (7) (26).

2°) Anorexie, nausées et vomissements sont fréquents au cours des poussées (26).

3°) Douleurs abdominales en rapport avec une atteinte péritonéale (13) ou une vascularite mésentérique (27).

4°) Colite ulcéreuse ou granulomateuse (27) suggestive d'une maladie de Crohn.

5°) Pancréatite.

Manifestations hématologiques :

On peut observer un purpura qui donne les signes d'un purpura thrombopénique idiopathique qui peut précéder de plusieurs mois les autres signes du L.E.D.

L'anémie peut être due soit à une diminution de l'érythropoïèse aggravée par une insuffisance rénale ou une surinfection ; soit à une hémolyse aigue avec réticulocytose, ictère et test Coombs positif (25).

Elle peut aussi être en rapport avec une diathèse hémorragique due à la présence d'un anticorps circulant. L'anémie est beaucoup plus fréquente que le purpura.

Nous étudierons plus en détail dans le chapitre consacré aux examens biologiques ces manifestations hématologiques.

Manifestations neuro-psychiques (28) (29) (7)

L'atteinte du système nerveux central se voit dans 25 % des cas, l'atteinte périphérique dans 11 %.

On a observé des psychoses et des convulsions dues vraisemblablement à une vascularite cérébrale des accidents vasculaires cérébraux (30), des névrites périphériques (31) des chorées de

Sydenham (32) (33).

Parmi les signes oculaires on note une conjonctivite un cas sur deux (7) l'uvéite et la diplopie un cas sur cent (7).

L'examen du F.O. montre la présence d'exsudats blanchâtres duveteux du fondus rétinien associés à des hémorragies périvasculaires ou à un oedème papillaire. Ces exsudats sont appelés corps cystoïdes et résultent d'une dégénérescence des fibres nerveuses rétiniennes.

Autres manifestations (7)

Fièvre dans 84 % des cas sans caractère typique.

Asthénie et amaigrissement.

Adénopathies dans 59 % des cas.

Evolution :

Le pronostic général du L.D.D. paraît actuellement beaucoup moins sévère qu'il était classique le le penser il y a encore quelques années.

L'évolution se fait par poussées successives séparées d'assez longues périodes de rémission spontanées ou secondaires au traitement.

Chaque poussée peut revêtir un aspect différent.

Les critères de gravité sont les atteintes nerveuses, cardiaques et surtout rénales. La cause la plus fréquente de la mort est l'insuffisance rénale. Les autres causes sont les surinfections, les septicémies, la tuberculose, les vascularites du système nerveux central et les atteintes cardiaques.

D'après deux études les survies de quatre ans après que le diagnostic de L.D.D. ait été posé se voyaient dans moins de 20 % des cas (8) (34) dans la période de 1932 - 1948 (34). Actuellement des survies de dix ans ne sont pas inhabituelles (7) (8).

ETUDE DES SIGNES BIOLOGIQUES

Les troubles biologiques :

1°) La vitesse de sédimentation est accélérée ou très accélérée dans 84 % des cas (7). Son étude est un des meilleurs éléments pour suivre l'évolution biologique compte tenu des chiffres globulaires (35).

2°) Les protides sanguins

le taux du fibrinogène est souvent élevé mais de façon modérée. la baisse de l'albumine du sérum en dehors de toute protéinurie accompagne souvent les formes très évolutives (35).

Les gamma-globulines :

leur taux élevé est retrouvé dans 80 à 90 % des cas (12). L'élévation est supérieure à 30 % du chiffre normal (7). L'atteinte rénale peut modifier ces chiffres. L'hypergammaglobulinémie est un signe d'une grande valeur dans le diagnostic du L.E.D., au cours d'un syndrome néphrotique on trouve aussi la possibilité d'une augmentation simultanée des bêta et gamma-globulines (36). Parfois peut exister un bloc bêta-gamma comme dans les cirrhoses. Les alpha 2 globulines peuvent être augmentées mais ce fait est rare et n'est pas éclairé par l'étude du contexte des observations où il est souligné.

L'haptoglobine, les muco-protéines et l'hexosamine sont souvent élevées.

On a souvent signalé au cours des lupus chroniques la présence des cryoglobulines précipitant entre 7 et 11 degrés (67 % des cas) (37).

Tous ces bouleversements protéiques n'ont rien de spécifique et participent à "l'atmosphère" biologique de la maladie lupique (35).

L'immunoélectrophorèse montre une diminution de la bêta 1 - A (composante du complément) voire même sa disparition. Ce signe peut s'observer dans d'autres collagénoses (38).

3°) La réaction de Vidal

Le L.E.D. peut s'accompagner d'un séro-diagnostic de Vidal fortement positif. De nombreuses observations le signalent (39).

4°) Les fausses réactions sérologiques de la syphilis :

La fréquence des faux B.W. positifs avec test de Nelson négatifs varie selon les statistiques. Harvey et collaborateurs trouvent 25 % sur 138 malades (42), Dubois 32,6 % (40) Tumulty 15 % (41). Bachr et Klemperer sur 148 B.W. faussement positifs en trouvent 45 % dans les collagénoses (dont 10 % dans le L.E.D.) et 7 % dans la P.C.L. (5).

La découverte d'un B.W. positif sans syphilis peut précéder de longue date les autres évidences cliniques ou biologiques du L.E.D. Ainsi Hazenck (8) signale cinq constatations semblables faites de 1 à 7 ans avant le diagnostic de L.E.D.

Les aspects hématologiques :

1°) Les leucocytes

Il existe une leucopénie globale au cours de la maladie lupique qui est si souvent fébrile. Ce signe a donc valeur d'orientation mais il n'est pas spécifique. Cette leucopénie reste généralement modérée et porte essentiellement sur une lymphopénie. La polynucléose relative est le plus souvent normale ou augmentée. Cette leucopénie peut aller de pair avec la découverte de substances considérées comme des anticorps antileucocytaires (35).

Des oscillations importantes peuvent s'observer chez le même malade en raison d'infections intercurrentes.

Cependant des hyperleucocytoses notables accompagnent quelquefois des poussées évolutives notamment inaugurales ou terminales en dehors de toute cause supplémentaire.

La neutropénie relative est très rare et n'a été constatée qu'au cours de traitements par les moutardes azotées ou la T.B.P.

Les malades atteints de L.E.D. sont remarquablement riches en anticorps anti-leucocytaires dont il semble bien qu'il s'agisse souvent d'auto-anticorps chez des malades non transfusés.

2°) Les anémies

Il existe une anémie modérée généralement normochrome et normocytaire avec anisocytose et polychromatophilie au cours de la maladie lupique. 67 % des cas dès le premier examen, 78 % des cas au cours de l'évolution selon Darvey (12), 80 % sur 325 observations selon JESSA.

Le degré de cette anémie est souvent parallèle à la gravité du L.E.D. Du point de vue physiopathologique elle pose le problème des anémies non hémorragiques et non hémolytiques observées au cours de toutes les maladies de longue durée (carences d'apport et d'assimilation, perturbations protidiques, troubles de la synthèse de l'hémoglobine) (35).

Le deuxième type d'anémie est l'anémie de l'insuffisance rénale dans le déterminisme de laquelle le rôle d'une composante hémolytique, d'une insuffisance médullaire globale, d'un défaut d'érythropoïétine sont très discutés (35).

Le troisième type d'anémie est l'anémie hémolytique aigue que l'on retrouve dans 3 à 10 % des cas de maladie lupique (5). Il est donc nécessaire de rechercher un L.E.D. devant toute anémie hémolytique aigue acquise qui ne fait pas sa preuve étiologique. La splénomégalie est inconstante. Des chiffres d'hématies très bas sont décrits (670.000 dans une observation de Michael) (42) - (600.000 dans une observation de J. Debray) (35).

Comme dans les autres anémies hémolytiques aiguës, l'hémoglobinémie est très rare. Des crises d'érythroblastopénie aigue sont possibles. On note parfois une hypocholestérolémie importante (35).

Il existe dans ces A.H.A. une grande fréquence de mise en évidence d'anticorps anti-érythrocytaires ou de substances globuliniques considérées comme des anticorps, associées à d'autres perturbations immunologiques (Coombs direct et indirect positifs, auto-anticorps chauds plus souvent qu'agglutinines froides). On retrouve 25 % de tests de Coombs positifs au cours du L.E.D., pourcentage très supérieur aux hémolyses manifestes.

La riche capacité d'élaboration d'anticorps est encore illustrée par le nombre d'accidents transfusionnels chez les lupiques capables de les développer très violemment et très rapidement après les perfusions sanguines.

3°) Les plaquettes et le purpura

Le purpura était déjà signalé par Japosi (1) par Osler (2) et par Libman-Sachs (3).

Keil soulignait la possibilité de plusieurs mécanismes dans le purpura des lupiques avec une prédominance des purpuras thrombopéniques (43).

Baehr et Kemperer signalent 15 % de thrombocytopénies (5). Les purpuras thrombopéniques du L.E.S. ne possèdent pas au point de vue médullaire et sanguin de caractères les opposant aux purpuras thrombopéniques idiopathiques aigus ou chroniques : la moëlle est riche en mégacaryocytes, la splénomégalie est inconstante, les manifestations hémorragiques sans rapport avec l'importance du déficit plaquettaire (35).

C'est du point de vue immunologique que les purpuras thrombopéniques du L.E.S. se distinguent par exemple par les tests de consommation de l'anti-globuline de la fixation du complément. Sélignann (38) a confirmé l'existence de thrombo-agglutinines et de thrombo-précipitines dans le L.E.S.

4°) Dans la maladie lupique les déficits des différentes lignées sanguines peuvent rester indépendantes les unes des autres ou bien s'associer, ou réaliser des bicytopénies ou plus rarement des pancytopenies.

Le myélogramme au cours de ces déficits est en général riche et marqué par une hyperplasie de la lignée cellulaire déficitaire dans le sang périphérique (35).

5°) Les anti-coagulants circulants

Une gammaglobuline circulante anticoagulante est parfois observée. Elle se comporte comme un inhibiteur de la prothrombine et comme un inhibiteur de la prothrombinase enzyme qui convertit la prothrombine en thrombine (44).

6°) Les facteurs rhumatoïdes

La réaction de Waaler-Rose et la réaction au latex sont positives dans environ 30 % des cas de maladie lupique lorsque dans le tableau clinique existe une polyarthrite (45). Moins les signes articulaires sont importants, chroniques, déformants, moins il y a de chance d'avoir une réaction de Waaler-Rose positive (46).

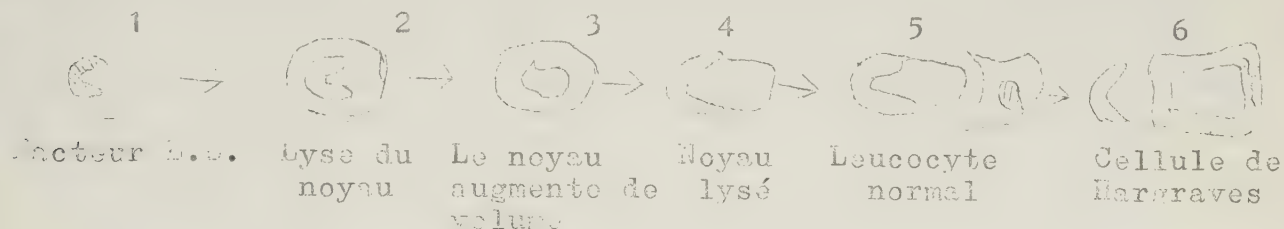
Les réactions spécifiques du L.E.D.

1°) Les cellules de Hargraves ou cellules L.E.

C'est Hargraves qui le premier décrivit en 1948 (6) ces cellules caractéristiques du L.E.D.

La cellule L.E. est un leucocyte polymorphonucléaire mûr qui est largement rempli par une masse de matériel homogène. Celui-ci se colore en rouge pourpre par le May-Grunwald-Giemsa. Cette masse se distingue très bien des images fort voisines de phagocytose de noyaux ou d'érythrophagocytose. En effet dans ces deux cas les éléments phagocytés conservent une structure ou une coloration aisément identifiables.

La masse de substance homogène absorbée par le leucocyte polynucléaire peut remplir toute la cellule et refouler le noyau en périphérie ne laissant subsister qu'une fine couche de cytoplasme.



FORMATION DE LA CELLULE L.E. (25)

Les préparations qui contiennent des cellules L.E. renferment également des masses de la même substance homogène qu'on peut trouver sous forme de globules libres extra-cellulaires. Certains de ces globules sont entourés par des polynucléaires plus ou moins nombreux. Ces formations appelées ACÉTILES correspondent aux stades préliminaires de la phagocytose.

Il existe dans le sérum de la plupart des malades atteints de L.E.D. un facteur qui peut induire la formation de la cellule L... Il s'agit d'une globuline gamma 7 S (25).

La recherche du facteur de Haseerick (47) (facteur qui fait partie des globulines gamma et qui est responsable de la formation de cellules L.E. à partir de cellules médullaires) est un test peu sensible.

La recherche de la cellule L.E. est d'une grande importance dans le diagnostic de la maladie lupique. On la retrouve dans 80 % des cas selon Tumulty (41).

2°) La recherche d'anticorps antinucléaires

Il existe dans le sérum des malades atteints de L.E.D. des anticorps qui réagissent avec les noyaux cellulaires. Les anticorps humains appartiennent à une des classes d'immunoglobulines qui peuvent être distinguées par leur différence antigénique. Ce sont les immunoglobulines Ig G, Ig A et Ig M. Les facteurs antinucléaires peuvent appartenir aux trois classes d'immunoglobulines (48) mais des taux élevés de facteurs antinucléaires Ig G sont plus caractéristiques du L.E.D. (49).

Ces anticorps sont dirigés contre les noyaux cellulaires et les constituants nucléaires. La présence d'anticorps anti-A.D.N. est très spécifique de la maladie lupique. Mais les anticorps anti-A.D.N. peuvent être absents dans le L.E.D. surtout chez les malades déjà traités par la Chloroquine qui a la propriété de se lier à l'A.D.N. et ainsi est capable d'inhiber la réaction de l'A.D.N. avec les anticorps anti A.D.N. dans le sérum des malades atteints de maladie lupique.

On peut considérer que la recherche est positive à partir d'un titre supérieur ou égal au 1/50ème.

La présence d'anticorps antinucléoprotéines est aussi caractéristique du L.E.D. que les anticorps anti-A.D.N.

On a retrouvé aussi dans le L.E.D. des anticorps anticytoplasmatiques (51) (52).

- anticorps aux mitochondries
- anticorps aux microsomes qui peuvent se voir aussi dans la cirrhose biliaire primitive et le syndrome de Sjögren.
- anticorps dirigés contre un constituant des ribosomes qui seraient trouvés presque exclusivement dans le sérum des malades qui ont un L.E.D. (53).
- anticorps antilyosome.

3°) Les troubles du métabolisme des acides aminés aromatiques (54)

Ce trouble affecte essentiellement la phénylalanine et la tyrosine dont la dégradation aboutit à un métabolite particulier : l'acide 2,5 - dihydroxyphénylpyruvique (D.H.P.P.A.) considéré comme intermédiaire hypothétique de la transformation de l'acide para-hydroxyphényl-pyruvique en acide homogentisique ou acide 2,5 dihydroxy-phényl-acétique. Ces perturbations ne sont pas spécifiques du L.E.D. et se retrouvent dans toutes les collagénoses.

Sur une série de 56 malades étudiés par Nishimura (55) celui-ci a retrouvé 45 réactions positives au cours de collagénoses (mise en évidence de 2,5 D.H.P.P.A. dans les urines) en particulier au cours de 36 cas de L.E.D. (aigu, subaigu et chronique) 30 résultats positifs et 6 négatifs.

HISTOLOGIE (55)

Les lésions rencontrées au cours du L.E.D. prédominent essentiellement au niveau des organes suivants : la peau, le coeur, les reins et les vaisseaux.

Toutes ces lésions se caractérisent par une atteinte prédominante du tissu conjonctif qui se manifeste par :

- une dégénérescence fibrinoïde du collagène
- une dégradation particulière de certains noyaux décrits par Gross (56) sous le terme de corps hématoxiliques.

Dégénérescence fibrinoïde du collagène

La première description de cette lésion est due à Neuman.

La dégénérescence fibrinoïde du collagène est une altération de la substance fondamentale qui prend un aspect homogène, éosinophile, relativement acellulaire, réfringent, ayant quelques affinités tinctoriales avec la fibrinoïde. On retrouve cet aspect dans de nombreuses affections. Elle peut être localisée ou généralisée :

- localisée on la rencontre dans les hygromes les altérations dégénératives tendineuses et usant des ruptures, dans les ulcères peptiques, le phénomène d'Arthus.

- systématisée elle est le substratum de lésions diffuses de maladies groupées par Klempner sous le terme général de "maladies du collagène" dans lequel on retrouve le rhumatisme articulaire aigu, la sclérodermie, la périartérite noueuse, la dermatomyosite et le lupus érythémateux aigu disséminé.

Selon l'affection l'atteinte du collagène est répartie différemment. Dans le L.E.A.D. cette atteinte a été décrite par Klempner en 1941.

1°) caractères tinctoriaux

La dégénérescence fibrinoïde du collagène se caractérise :

- par un virement net de la coloration du collagène par les colorants spécifiques :

virage du bleu au rouge au Mallory orange G

" du jaune au rouge par le safran

" du rouge au jaune par le Van Gieson

" du vert } au rouge par le Trichrome de Masson
" du bleu }

- par une certaine réfringence que l'on voit très nettement sur les corps colorés par l'hématéine-éosine-safran.

- par l'apparition de phénomènes de métachromasie mis en évidence par le bleu de Toluidine : sur une coloration bleue colorant intensément les noyaux et le tissu conjonctif en bleu pâle, les zones de dégénérescence fibrinoïde sont teintées en rose. On ne retrouve pas toujours cette métachromasie.

- par une réaction positive des polysaccharides en présence du réactif de Schiff (Technique de Mac Mannus).

2°) siège

La dégénérescence fibrinoïde apparaît dans le L.E.D. surtout au niveau des parois vasculaires de l'endocarde et des séreuses.

D'après Klemperer la dégénérescence fibrinoïde apparaît dans les différents organes avec les pourcentages suivants :

Péricarde	70 %	Endocarde	55 %
Myocarde	35 %	Wire loup	60 %
Nécrose focale	85 %	Mate	90 %

Elle apparaît le plus souvent au niveau des parois artérielles, soit localisée soit surtout le pourtour. Elle forme des masses ou des anneaux fortement réfringents, éosinophiles. Au niveau de l'endocarde et des séreuses elle apparaît sous forme de nodules arrondis, rosés, métachromatiques au bleu de Toluidine. Elle est toujours associée à des altérations des éléments cellulaires et à la présence de corps hématotoxiliques, parfois à des foyers de nécrose.

La dégénérescence fibrinoïde du collagène n'est pas spécifique du L.E.D. Aussi a-t-on recherché d'autres lésions plus caractéristiques.

Corps hématoxiliques

Gross (57) en décrit en 1932 la présence au niveau des végétations de l'endocarde. Ginzlen et Fox (58) en signalent dans les ganglions lymphatiques. Klemperer et ses collaborateurs (59) en 1950 fait les premières études histochimiques.

1°) aspect

Selon Gross il s'agit de "paquets sous structures pourpres, ovoïdes" pouvant se grouper en amas et s'associer à des polynucléaires, des histiocytes et des monocytes pour former les végétations visibles macroscopiquement sur l'endocarde.

Dans tous les organes où on les rencontre et dans les foyers nécrotiques des ganglions ces corps sont le plus souvent isolés et disséminés. Ils sont de forme et de taille variables et rappellent le plus souvent les noyaux cellulaires du mésenchyme. Ces corps hématoxiliques sont libres et dépourvus de restes cytoplasmiques.

2°) siège et fréquence

On les retrouve le plus souvent au niveau des organes suivants : coeur, reins, ovaires et ganglions. Plus rarement on les trouve au niveau de la rate, des plèvres, du pancréas, de l'utérus, de l'oesophage, du foie, de la peau, de la glande mammaire, de l'intestin, des surrénales, de la moëlle, de la vésicule biliaire, du testicule, de la langue, de la vessie, du vagin et au niveau des lésions pulmonaires.

On trouve des corps hématoxiliques très souvent dans plus d'un organe : 24/35 cas de Gueft et Laufer (60).

La fréquence avec laquelle on trouve ces corps hématoxiliques est très grande. Elle serait de 95 % des cas selon Gueft et Laufer.

3°) nature

Ils sont formés

- d'acide desoxyribonucléique -

Ils se colorent par la réaction de Feulgen qui réside, comme les noyaux normaux, à l'action de l'acide trichloracétique à chaud et à la digestion trypsique. Cependant leur degré de coloration est très variable. Ils se colorent moins que le noyau d'un lymphocyte normal.

A la différence des noyaux normaux cet acide desoxyribonucléique s'y trouve à l'état dépolymérisé

- de protéines.

Ces protéines ont les mêmes propriétés que les protéines nucléaires. Elles se colorent par la réaction de Millon qui décèle la Tyrosine qui se trouve à forte concentration dans le noyau normal.

- d'une substance colorable par la réaction de Notchkiss.

Cette réaction n'est pas modifiée par l'acide trichloracétique, la digestion trypsique, l'action de la salive, de la pectinase, du lisozyme, de la polygalacturonidase.

On trouve tous les intermédiaires entre ces corps hématoxiliques et les cellules mésenchymateuses : fibroblastes, histiocytes, dont les noyaux deviennent flous, s'homogénéisent et perdent leur dessin chromatinien.

Kemper et ses collaborateurs ont fait l'étude de 50 reins de diverses collagénoses en dehors du L.E.D. et tous ces cas ont été négatifs. Les corps hématoxiliques seraient donc des formations spécifiques du L.E.D.

Les lésions cutanées

Ces lésions ont été décrites par Montgomery et Goeherman en 1932 (60) puis par Montgomery en 1939, 1949 et 1950 (61) (62). En 1954 Ellis et Bundick (63) ont décrit les lésions du lupus érythémateux chronique et aigu.

Histologiquement on retrouve

1°) Au niveau de l'épiderme

- une atrophie avec hyperkératose sans parakératose des couches superficielles

- une nécrose de liquéfaction de la couche basale

2°) Au niveau du derme

- Une altération du tissu conjonctif : les fibres collagènes sont épaissies, perdent leur affinité tinctoriale. On trouve aussi une prolifération cellulaire à prédominance fibroblastique dont les éléments sont le plus souvent altérés. Les fibres élastiques ne sont plus colorables.

- les vaisseaux peuvent être atteints et présenter des infiltrats péri-adventitiels.

Prunieras (64) pense qu'il existe d'une part une dégradation des acides désoxyribonucléiques au niveau des lymphocytes (non spécifique) au niveau des cellules conjonctives (spécifique du L.E.D.), d'autre part une série de modifications du tissu conjonctif dermique et de la substance fondamentale, dont l'équilibre physico-chimique se trouve perturbé, et sur les cellules conjonctives mastocytes et fibroblastes dont les caractères histochimiques paraissent anormaux.

Les lésions cardiaques

Les lésions cardiaques sont fréquentes, elles se manifestent par une endocardite souvent accompagnée d'une péricardite. Cette endocardite apparaît dans 55 % des cas (Klemperer), la forme d'endocardite verruqueuse spécifique du L.E.D. se retrouve dans 30 % des cas (Klemperer).

I. Macroscopie

Il s'agit d'une endocardite verruqueuse amicrobienne (Libman - Sachs).

1 - Verruqueuse - Elle forme de petites élevures gris-rosées ou chamois, de la taille d'une tête d'épingle pouvant atteindre quelques millimètres.

2 - Étendue - L'extension des lésions se manifeste d'une part par l'atteinte pluri-valvulaire, sans prédominance pour le cœur droit ou gauche ; elle atteint le plus souvent simultanément les valvules mitrale, tricuspide, sigmoïde, aortique et pulmonaire ; d'autre part par la diffusion des lésions. Ces végétations occupent le bord libre et les deux faces de la valvule et diffusent le long des piliers et des cordages tendineux. Ces végétations ne provoquent pas d'ulcérations, sont bactériennes. Cependant il existe des cas de greffes secondaires rencontrées dans des endocardites évoluant depuis un certain temps (Klemperer).

II. histologie

L'étude histologique révèle la présence d'endocardites non visibles macroscopiquement dans 20 % des cas (64).

a) Les végétations sont formées par une matière éosinophile contenant de nombreux débris nucléaires pycnotiques, des corps hématoxiliques libres ou groupés en amas. En profondeur, la réaction conjonctive est toujours importante. Il s'agit d'une prolifération fibroblastique dont la plupart des éléments sont altérés. Une atteinte du collagène y est associée avec épaississement des fibres peu colorables ou éosinophiles signant une dégénérescence fibrinoïde du collagène.

b) Les lésions primitives

Pour Gross (4) les premières manifestations seraient au niveau de l'endothélium dont les cellules devenant cubiques auraient tendance à se pédiculiser, à se nécroser et à se desquamer.

Pour Klemperer (64) l'atteinte des fibres collagènes est le début de l'atteinte de l'endocarde : une dégénérescence des fibres de collagène s'accompagnant rapidement de phénomènes nécrotiques, suivie d'une réaction cellulaire périchérique. L'atteinte de l'endothélium n'est que secondaire.

c) Les lésions anciennes

Ce sont de véritables tissus de granulation où la capillarisation est tardive et modérée tandis que les phénomènes cellulaires sont prédominants. Le tissu conjonctif néoformé peut présenter à son tour une atteinte des fibres collagènes. Ce sont ces lésions anciennes qui peuvent se compliquer de greffes bactériennes (64).

Péricarde :

L'association d'une endocardite et d'une péricardite est fréquente. Cette atteinte simultanée de l'endocarde et du péricarde associée à une intégrité relative du myocarde donne à l'atteinte cardiaque un aspect très caractéristique. La fréquence de ces péricardites est de 70 % (64).

I. Macroscopie

Il s'agit soit d'une péricardite fibrineuse diffuse
soit " " " localisée
soit " " adhésive.

II. Histologie

La péricardite a un aspect très caractéristique par l'importance de la réaction conjonctivo-vasculaire en profondeur, la présence de corps hématoxiliques et l'atteinte du collagène.

Myocarde

L'atteinte du myocarde n'apparaît que dans 35 % des cas selon Klemperer. Cette atteinte est discrète par rapport aux atteintes des autres tuniques du cœur.

L'un des grands caractères histologiques différentiels d'avec le R.A.A. est l'absence de nodules d'Aschoff.

1°) Le tissu interstitiel est le siège d'une dégénérescence fibrinoïde du collagène, d'infiltrats inflammatoires, d'une prolifération fibroblastique sans néanmoins donner l'aspect typique de nodule d'Aschoff dont elle diffère par l'importance des lésions des fibres du collagène.

2°) Les vaisseaux présentent des altérations du même type que dans les autres organes. Les petites artères coronaires sont rarement atteintes.

3°) L'atteinte des fibres musculaires est le plus souvent secondaire à des altérations vasculaires de voisinage et n'est pas spécifique.

Les lésions rénales :

Elles se manifestent par des altérations glomérulaires, des lésions vasculaires, des lésions tubulaires et des lésions du tissu interstitiel que nous étudierons de façon plus approfondie dans la troisième partie.

Les lésions vasculaires:

Elles sont les plus importantes après les lésions cardiaques et rénales et sont disséminées dans tout l'organisme.

Les premières études datent de 1935 et ont été faites par Klemperer qui les a approfondies en 1941.

Type des lésions vasculaires

Selon Klemperer ces lésions sont caractérisées par une atteinte de la paroi vasculaire ; au début il s'agit d'un "dépôt de substance homogène, éosinophile, dans la partie la plus interne de l'intima, entre les fibres musculaires de la média ou dans l'adventice. Il s'y associe souvent une prolifération fibroblastique". L'évolution du processus conduit à un anneau fibrinoïde complet associé à une destruction des éléments cellulaires et élastiques, à une prolifération des éléments cellulaires de l'adventice qui montrent des altérations dégénératives.

Un autre type d'altérations concentrées est caractérisé par la prédominance de la prolifération fibroblastique sous-intimale et par l'absence de dépôt de fibrinoïde dans la paroi vasculaire.

Gross en 1932 (4) a décrit les lésions vasculaires rencontrées dans le myocarde. Il donne le terme de "Granular Plugged Vessels" aux artérioles dont la lumière est encombrée par une matière granuleuse pouvant contenir des corps hématoxyphiles et dont l'endothélium peut prendre un aspect turgescent. De même il désigne sous le terme de "Channeled Vessels" des artérioles dont la lumière est divisée par deux ou trois canaux séparés par du tissu conjonctif. Il semble s'agir là d'une évolution des lésions.

Siège des lésions

Seules les artères sont atteintes avec une nette prédominance pour les artérioles et les artères de petit calibre.

Ces lésions siègent au niveau du rein où elles prédominent au niveau du foie, du pancréas, de la rate, des ovaires, du myocarde et des poumons.

Les lésions viscérales:

On est frappé par l'importance des lésions vasculaires et la relative intégrité des parenchymes concernés.

Rate

La rate est rarement augmentée de volume. La capsule est souvent épaissie. On peut retrouver des zones de nécroses ou d'infarctus. 15 % des cas présentent de telles altérations (64).

Par contre les lésions histologiques sont fréquentes (19 cas sur 20 de la même statistique). Il existe une fibrose formant, autour des artères penicillées, des anneaux concentriques qui rappellent les pelures d'oignons. Les fibres collagènes sont volumineuses, les fibroblastes peu nombreux et dispersés.

Ganglions

L'atteinte ganglionnaire a été décrite par Ginzler et Foxer (58). Macroscopiquement on trouve souvent une nécrose plus ou moins importante.

Histologiquement on trouve :

- une nécrose des lymphatiques et du tissu de soutien qui peut être totale et évoquant une tuberculose. On peut rencontrer des fibres collagènes épaissies formant un lacis où sont ensermés des noyaux pycnotiques, des corps hématoxiphiles.

- une hyperplasie nette des cellules réticulaires en particulier à la périphérie (65) qui précéderait la nécrose.

- le tissu conjonctif de la capsule et des septa peut montrer une altération du collagène accompagnée d'une prolifération de fibroblastes.

- une altération des vaisseaux en particulier des vaisseaux qui cotoient la capsule. Cette lésion fréquente se voit aussi bien dans les ganglions nécrosés que dans les ganglions macroscopiquement intacts.

Poumons

Les altérations du parenchyme sont fréquentes. D'une part il existe des altérations banales de type broncho-pneumonie ou pneumonie qui sont des complications du L.E.D. et d'autre part des lésions particulières à la maladie (66). Il s'agit d'un épaississement des cloisons

inter-alvéolaires avec prolifération cellulaire pouvant transformer le parenchyme pulmonaire en un bloc d'où toute trame pulmonaire a disparu. Seuls persistent quelques vaisseaux.

Quelques auteurs ont décrit des altérations, dans quelques cas, dans d'autres organes.

Atteinte du péritoine et du médiastin (67)

Atteinte du collagène au niveau des cloisons interfasciculaires des muscles (67)

Atteinte hépatique (Lian - Siguier) (68)

Atteinte hépatique de la sous-muqueuse intestinale.

DEUXIEME PARTIE

Nous exposerons dans cette seconde partie le cas d'une jeune fille de 18 ans atteinte de L.E.A.D. qui s'est manifesté dès le début par des troubles de la fonction rénale.

Mademoiselle Christiane K..... âgée de 18 ans est adressée dans le service du Docteur ROUSSILLON de l'Hôpital de MONTARGIS par son médecin traitant pour :

- une urée sanguine élevée
- une anémie à 2.000.000
- une opacité pulmonaire de la base gauche
- une aménorrhée.

ANTECEDENTS

On note dans les antécédents une hépatite d'étiologie non précisée à l'âge de trois ans et une appendicectomie à huit ans.

Du point de vue gynécologique les premières règles sont apparues à l'âge de 14 ans avec des cycles réguliers de un mois.

Les dernières règles datent du début août 1969.

Dans les antécédents familiaux : rien de particulier dans les ascendants. Les trois frères sont bien portants.

ANAMNESE

Le début des troubles remonte au mois de juillet 1969. L'entourage remarque alors un oedème des membres inférieurs prenant les malléoles et les jambes. La malade ne se plaint de rien mais dès la reprise de son travail elle se sent très fatiguée et est obligée de s'arrêter (22.8.69).

Quelques jours plus tard apparaissent les signes suivants :

- une toux sèche
- une douleur thoracique gauche exacerbée par la toux
- une fièvre à 38°.

La radiographie pulmonaire demandée par le médecin traitant révèle un épanchement de la base gauche traité alors par Pénicilline-Colimycine avec une chute passagère de la température.

Les examens complémentaires pratiqués montrent :

- une anémie à 2 millions avec 12.600 globules blancs
- une albuminurie supérieure à 1 g/l
- une pyurie au culot urinaire sans aucun signe fonctionnel.
- une urée sanguine à 0,93 g/l.

La malade est alors hospitalisée à l'Hôpital de Montargis. Elle a maigri de 6 kg depuis le début des troubles.

Elle présente une asthénie marquée, une anorexie pratiquement totale et du point de vue troubles fonctionnels une aménorrhée, des nausées et des vomissements et des douleurs abdominales diffuses.

EXAMEN CLINIQUE - 1e 10.10.1969.

La malade est pâle, très fatiguée, les muqueuses sont décolorées.

Coeur et vaisseaux

L'auscultation cardiaque révèle une tachycardie régulière à 130 avec un bruit de galop. La tension artérielle est à 12/8. Les pouls périphériques sont tous présents et bien frappés. Il n'y a pas d'oedème.

Poumons

A droite l'examen clinique est normal.

A gauche on découvre une matité franche de la base gauche avec abolition des vibrations vocales et du murmure vésiculaire.

Abdomen

L'abdomen est souple et dépressible, endolore dans son ensemble. Il n'y a pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie - pas de masse palpable. Les fosses lombaires sont libres.

Les aires ganglionnaires sont libres.

Examen neurologique

Les réflexes ostéo-tendineux sont présents et symétriques. Les réflexes cutanés plantaires sont en flexion.

Il n'y a pas de trouble de la sensibilité superficielle ni profonde. Il n'y a pas de signes méningés ni de tremblement cérébelleux.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

(1) Examens sanguins

- Numération et formule sanguines

2.660.000 globules rouges

hémoglobine 36

hématocrite 20

9.040 globules blancs

55 % polynucléaires neutrophiles

1 % " éosinophiles

0 " basophiles

36 % lymphocytes et moyens mononucléaires

7 % monocytes

1 % plasmocytes

- Vitesse de sédimentation

1ère heure : 100 mm - 2ème heure : 145 mm

- Urée : 0, 18 g/l

- cholestérol : 1, 14 g/l

- glycémie : 0, 90 g/l

- Protides totaux : 58 g/l {Sérum albumine = 17 g/l
{Sérum globuline = 41 g/l

Rapport sérine globuline : 0,41

L'électrophorèse montre un bloc p γ globulines à 62,8 % avec suspicion de macroglobulinémie.

- Lipides totaux : 3,20 g/l.

(2) Examens urinaires

Le culot urinaire est normal.

L'albuminurie est à 20 g/l.

(3) Fonction sternale

La moëlle est hyperplasique et l'on ne retrouve de régression vers les formes jeunes.

Pas de plasmocytose.

Le rapport granulocytes sur érythroblastes est égal à 2.

Ceci permet d'éliminer une hémopathie maligne.

(4) Examen du liquide pleural

Le liquide est clair et limpide.

La réaction de Rivalta est positive

Protéines = 22 g/l.

Cytologie = sédiment peu important constitué de lymphocytes et de mononucléaires.

Bactériologie = Absence de B.K. et autres germes.

(5) Examen du fond d'oeil

Il montre un aspect succulent de la rétine avec une hémorragie veineuse sous-papillaire. Cet aspect évoque pour l'ophtalmologue une hémopathie.

(6) Radiographies

La radiographie pulmonaire montre une opacité de la base gauche typique d'un épanchement pleural.

Les radiographies du crâne et de tout le squelette ne montrent pas de modifications de la trame osseuse.

L'urographie intra-veineuse est normale.

(7) La cuti-réaction est négative ainsi que les intra-dermo-réactions à la tuberculine.

Devant ce tableau clinique rassemblant : une asthénie, un amaigrissement, une température élevée, un syndrome néphrotique avec albuminurie et oedème des membres inférieurs, une anémie très marquée, une vitesse de sédimentation très accélérée, une hypolipidémie et un épanchement pleural exsudatif, nous décidons de confier cette malade à un service parisien mieux équipé où des examens complémentaires plus poussés pourront être pratiqués.

Mademoiselle Christiane M..... est admise dans le service du Professeur J. DEBRAY à l'Hôpital Saint-Antoine le 21 octobre 1969.

On évoque alors la possibilité d'un lupus érythémateux aigu disséminé.

L'examen clinique n'apporte pas d'éléments nouveaux. Du point de vue fonctionnel il existe une dyspnée d'effort mais ni douleur ni signes urinaires.

BILAN BIOLOGIQUE - Le 21.X.1969

Numération formule sanguine

2.760.000 globules rouges

7.100 globules blancs

Vitesse de sédimentation 104/137 mm

Urée = 0,45 g/l

Lipides totaux = 7 g %

Fer sérique = 75 μ /100 ml.

(Albuminurie = 0,40 g/l et 0,36 g/24 H.

(Compte d'Addis = Volume 90 ml

Urines (30.000 leucocytes/mn

(5.000 hématies/mn.

(Urée urinaire = 3,1 g/24 H.

Calcémie = 91 mg/l

Uricémie = 70 mg/l

Fibrinémie = 3,7 mg/l

S.G.P.T. = 4 milliunités/ml.

Cholestérol = 1,70 g/l

Triglycérides = 1,85 g/l

Ionogramme sanguin = chlore : 106 mEq/l
R.A. : 27 mEq/l
sodium : 141 mEq/l
potassium: 3,1 mEq/l.

Ionogramme urinaire pour 900 cc = sodium : 13 mEq/24 H.
potassium: 9 mEq/24 H.

Protéinogramme

Protides totaux = 50 g/l

Albumines = 13 g/l

∧ globulines = 27 g/l.

Recherches de cellules de Hargraves positives à deux reprises.

Le taux d'anticorps antinucléaires est positif au 1/100è et au 1/200 è en immuno-fluorescence (type moucheté).

L'électrocardiogramme confirme le diagnostic de péricardite qui avait été évoqué cliniquement. En effet le T est aplati.

La radiographie thoracique est aussi en faveur d'un épanchement péricardique.

La malade est alors transférée à l'Hôpital Tenon pour une ponction-biopsie rénale pratiquée dans le service du Professeur RICHET le 5 novembre 1969.

Ponction-biopsie-rénale

Le fragment de corticule contient 40 glomérules. Tous ceux-ci ont des parois régulièrement épaissies aux colorations trichromiques; l'imprégnation argentique montre qu'il existe des dépôts extra-membraneux diffus. Aucune prolifération cellulaire intra-glomérulaire n'est visible. Un glomérule renferme des thrombi colorés en rouge par le trichrome de Masson.

L'interstitium contient de volumineux foyers scléro-inflammatoires dans lesquels les tubes sont atrophiés. Une partie des artères interlobulaires sont le siège d'une endoartérite fibro-élastique, les autres sont normales.

Les artères sont normales.

A l'immunofluorescence :

Il y a de très nombreux glomérules visibles.

Anti ig G = fixation granuleuse extrêmement nette sur les parois de tous les glomérules.

Anti β 1 C = même fixation. Ces deux sérums se fixent également sur une partie des parois artériolaires.

Anti ig A, Anti ig M, fibrinogène, albumine = 0.

Conclusions de la biopsie rénale

Glomérulite extra-membraneuse tout à fait typique aussi bien dans son expression histologique qu'histochimique. Cette atteinte est fréquente au cours du L.E.D.

Docteur L. MOREL MAROGER.

- Dosage des immunoglobulines sériques par la méthode d'immunodiffusion radiale de Mancini (service du Professeur M. CONTE - Laboratoire d'immunochimie).

Ig G globuline	18 mg/ml
Ig A "	3,8 mg/ml
Ig M "	1,45 mg/ml.

Par rapport au sérum humain normal témoin on note :

Augmentation des immunoglobulines Ig G et Ig A. L'Ig M globuline est à peu près normale.

Il existe une diminution importante de la bêta 1 A globuline ainsi que la transférine.

L'hémopexine est à peu près normale.

On constate une diminution extrêmement importante de l'albumine.

En conclusion il existe des anomalies inflammatoires très importantes mais pas de protéine anormale.

AU TOTAL. Le 17.XI.1969

Chez cette jeune fille de 18 ans sans antécédents particulier sont apparus en juillet 69 les signes suivants :

I. Altération importante de l'état général avec asthénie, amaigrissement massif de 10 kg, poussées fébriles à 38° - 38° 5.

II. Épanchement pleural gauche de type inflammatoire.

III. Néphropathie qui s'est présentée initialement comme un syndrome néphrotique avec les signes suivants : oedème des membres inférieurs, albuminurie massive à 20 g/l, abaissement massif des albumines à 17 g/l et augmentation des alpha 2 globulines. Le bilan révèle une urée élevée, une discrète leucocyturie sans hématurie.

La formule de ce syndrome néphrotique est tout à fait particulière :

- augmentation considérable des gamma-globulines ce qui fait que l'hypoprotidémie du syndrome néphrotique quoique indiscutable est modérée (54 g/l).

- abaissement du cholestérol et des lipides totaux.

Une telle formule de syndrome néphrotique ne se voit pratiquement qu'au cours du lupus érythémateux.

IV. Une anémie importante. La ponction sternale a montré une hypoplasie médullaire. Le taux de plaquettes est normal. Il n'y a pas de leucopénie et au contraire une discrète hyperleucocytose.

V. Une vitesse de sédimentation très accélérée.

VI. Une péricardite s'est manifestée plus tard ainsi qu'une amyotrophie surtout au niveau des membres.

L'ensemble clinique évoque une maladie lupique.

Le diagnostic est fortement suggéré par un taux d'anticorps antinucléaires à 1/100 avec immunofluorescence mouchetée inhabituelle au cours du lupus.

L'examen immunohématologique est normal.

L'immuno-électrophorèse montre des anomalies inflammatoires importantes et non spécifiques.

La découverte à deux reprises de cellules L.E. confirme le diagnostic de lupus.

Le type de la lésion histologique est précisé : il s'agit d'une glomérulite extra-membraneuse avec fixation d'Ig G.

Un nouveau bilan pratiqué le 13.XI.69 montre une amélioration de la fonction rénale : le taux d'urée sanguine, la clearance uréique et la clearance de la créatinine sont normales.

Par contre l'anémie persiste à 2,6 millions de globules rouges. Les protides totaux sont remontés à 67 g/l avec une augmentation de l'albumine à 29 g/l. Les anticorps anti-noyaux sont à titre élevé en immunofluorescence. L'albuminurie est très discrète et la H.L.M. pratiquement normale.

La péricardite et la pleurésie ont disparu.

La malade est mise au traitement suivant :

- . Chloraminophène, trois comprimés par jour.
- . Cortancyl, 50 mg par jour.

La malade sort du service du Professeur J. DEBRAY le 29 novembre 1969.

Le 17 décembre 1969, elle revoit le Professeur DEBRAY en consultation. L'anémie s'est en partie améliorée puisqu'elle a 3.650.000 hématies. La V.S. est à 21/47 mm. Le Chloraminophène est maintenu à la même dose mais les corticoïdes sont ramenés à 3 comprimés de Corti K par jour.

Le 14 décembre 1969 l'état général est bon et il n'existe aucune manifestation fonctionnelle. La tension artérielle est à 12,5/6. On est frappé par un aspect cushingoïde très important avec prise de poids de 5 kg. La numération est à 4.950.000 globules rouges et la vitesse de sédimentation à 60/94 mm. Le Chloraminophène est maintenu ainsi que la dose de corticoïdes.

La malade a été perdue de vue depuis et elle ne revient dans le service du Professeur J. DEBRAY qu'au mois de septembre 1970. Au cours de ce séjour un nouveau bilan a été pratiqué afin de constater les résultats du traitement après un an.

L'examen clinique est sensiblement normal et il n'existe aucun trouble fonctionnel. On retrouve cependant une infection urinaire qui a été assez difficile à traiter mais qui s'est finalement améliorée par le Négram. On est frappé par le faciès cushingoïde qui fait que la malade est méconnaissable, et les vergetures.

Nous avons établi un tableau comparatif entre le bilan de septembre 1969 et celui de septembre 1970.

Mademoiselle MERCIER Christiane

Septembre 69 - Septembre 70

OEDEMES	+	0
PLEVRE	+	0
PERICARDE	+	0
ARTICULATION	0	0
PEAU	0	0
DIVERS		Syndrôme Cushingoïde sans diabète
PROTEINURIE	1 à 20 g/l	0
H.L.M.		6.000 G.R. 22.000 G.B.
CLEARANCE UREE	60 ml/mn	
CLEARANCE CREATININE	100 ml/mn	63 ml/mn
CLEARANCE PLASMATIQUE	5 mg/l	8 mg/l

	Sept. 69	Sept. 70
UREE SANGUINE	0,35	0,35
GLYCEMIE	0,90	0,80
V.S.	104 en 1 H.	36 et 65 en 1 H.
Protides totaux	58 g/l	60 g/l
Albumine	17 et 25 gr	35
Alpha 1	2	2
Alpha 2	12	2
Bêta	4	8
Gamma	23 g5 (IGb 18 mg/cc (IGa 3,8 (IGg 1,45 90 ml	7 g/l
IMMUNO		
CALCEMIE	70 ml	
URICEMIE		
CELL. HARGRAVES	+	
FIBRINEMIE		4 gr
COMPLEMENT	infér. 1/10è + 1/100 è	+ 1/20 è
ANTICORPS antinoyau	(aspect moucheté)+1/200è	
Totaux	3,20 g	7,90 g
Cholestérol	0,94 g	2,60 g
Triglycérides		1,65
G.R.	2 à 3 millions	3,7 à 3,9 mil.
B.B.	7 à 10.000	4 à 8.000
PLAQUETTES		150.000
POLY-NEUTRO	58 à 72 %	70 à 78 %
EOSINO	0 à 2 %	0 à 2 %
PONCTION BIOPSIE RENALE	Glomérulite extramembraneuse.	

Ce tableau permet d'affirmer qu'il existe une amélioration sur le plan fonctionnel, clinique et biologique après un an de traitement associant les corticoïdes à dose modérée et les immunodépresseurs (5-chloraminophène). En effet la pleurésie et la péricardite ont disparu. Sur le plan rénal, il n'y a plus de protéinurie et la clearance de la créatinine est à 63 ml/mn. L'anémie s'est amendée. L'électrophorèse des protéides est revenue à la normale. La recherche d'anticorps antinoyaux est positive seulement au 1/20è.

Il existe des inconvénients inhérents au traitement tels que l'aspect cushingoïde et l'infection urinaire qui est vraisemblablement en rapport avec le traitement immunodépresseur.

Nous allons étudier dans cette troisième partie l'aspect plus particulier de l'atteinte rénale au cours du L.E.A.D.

LES LUPORHYTHÉMATONÉPHRITES

L'insuffisance rénale est devenue l'une des principales causes de décès dans la maladie lupique. En effet parmi toutes les atteintes viscérales que l'on peut observer au cours du L.E.A.D. la néphrite est l'une des plus anciennement décrite. Osler parle de néphrite aiguë au cours du lupus disséminé. En 1908 Fernet signale une albuminurie dans 4 cas sur 6. Au cours du L.E.A.D. une statistique faite sur 59 cas dans le service du Professeur Siguier à l'hôpital de la Pitié à Paris montre une atteinte rénale dans 22 cas soit 37 %. Ces chiffres concordent avec l'ensemble des chiffres moyens qui évaluent à la moitié ou au tiers le pourcentage de néphrites cliniquement décelables chez les malades atteints de maladie lupique. C'est donc une des atteintes viscérales les plus fréquentes au cours du L.E.A.D. Les progrès de la thérapeutique font que l'on rencontre cette néphropathie beaucoup plus fréquemment car la durée de vie des malades lui donne le temps d'apparaître.

Ces lésions rénales réalisent soit une glomérulo-néphrite aiguë **subaiguë**, soit une néphrite chronique ou un syndrome néphrotique.

ÉTIOLOGIE

I. Le sexe

La prédominance féminine est connue et depuis longtemps classique. Elle est considérable : les cas féminins représentent 80 à 90 % du total pour la plupart des observateurs. Cette prédominance importante chez la femme est un des arguments en faveur de la transmission génétique de la maladie et en faveur du déterminisme endocrinien de certaines poussées évolutives de cette affection (70).

Voici un tableau des différentes statistiques :

<u>Auteurs</u>	<u>% de femmes</u>	<u>Nombre de cas</u>
Hamburger.....	96	28
Larson	96	200
Penill	92	50
Carpenter	90	40
Dubois	89,1	520
Harvey	88	90
HEJTMANCIK	86,6	142
Traeger	83	42
Hazerrick	85	211
Harvey	78	138
Van Cauwenberghe. 61		23

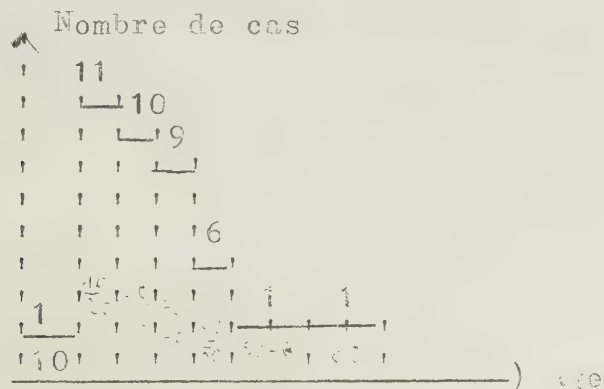
L'affection chez l'homme ne présente cependant pas de caractères particuliers (Cellum Hazerrick) (8).

II. L'âge

L'affection peut survenir à n'importe quel âge avec une prédominance pour les alentours de la trentaine. 75 % les cas sont vus avant 40 ans (71) (12) et plus de 50 % avant 30 ans. Cependant l'éventail des âges est très large.

Chez l'enfant l'atteinte rénale ne présente pas de caractéristiques particulières mais survit plus fréquente chez le garçon.

L'âge de l'atteinte rénale est légèrement décalé par rapport au début clinique de certaines néphropathies apparaissent quelques années après le début de l'affection (70). Cependant le D.I.A.D. peut se manifester dès le début par l'atteinte rénale comme nous l'avons vu dans notre observation.



III. Fréquence des atteintes familiales.

Cette fréquence semble importante.

Ce fait bien connu et décrit depuis longtemps a été confirmé expérimentalement. (70)

Chez des souris de Nouvelle Zélande NZB/BL qui présentent des anémies hémolytiques spontanées et des anticorps anti-nucléaires (Helyer et Howie, Holmès et Burnet), on a pratiqué un accouplement avec des souris NZY/EL. Les générations F1 et F2 présentent progressivement moins d'anémies hémolytiques et plus de néphropathies avec des aspects histologiques semblables à la néphropathie humaine. En couplant NZB/BL et NZW, 70 % des animaux F1 présentent une néphropathie avec des images histologiques typiques (Channing).

Chez l'homme de nombreux auteurs soulignent cette transmission héréditaire.

Sur 42 cas étudiés par Tech, Fries et Traeger (déjà cités) des manifestations diverses pouvant être apparentées au lupus ont été retrouvées dans 10 familles.

1er cas

- frère : péricardite lupique
- sœur : pleurésie
- sœur : F.C.E. et syndrome néphrotique
- 2 enfants : protéinurie intermittente

2ème cas

- mère : rhumatisme inflammatoire
- sœur : morte de néphrite

3ème cas

- mère : albuminurie

4ème cas

- sœur : péricardite lupique

5ème cas

- mère : B.W. positif

6ème cas

- oncle : lupus cutané chronique

7ème cas

- 2 frères : protéinurie intermittente

8ème cas

- frère : rhumatisme infectieux

9ème cas

- frère : érythème polymorphe

10ème cas

- fille : protéinurie

Cette fréquence familiale irrégulière serait expliquée par la transmission de trois gènes somatiques indépendants (Burch - Rowell).

IV. Facteurs déclenchants

a) Les médicaments ont été souvent cités comme facteurs déclenchants dans les poussées évolutives. En particulier la procainamide (Paine).

b) La grossesse joue un rôle révélateur. La maladie se révèle dans 14 % des cas en période de gravité (70).

LES MANIFESTATIONS ASSOCIEES

Nous ne nous étendrons pas sur toutes les lésions possibles au cours d'un L.E.A.D. mais simplement nous étudierons celles qui le sont le plus fréquemment associées à la néphropathie.

Les signes généraux sont pratiquement constants au cours des poussées : fièvre au long cours inexpliquées, asthénie, amaigrissement et accélération de la vitesse de sédimentation.

Les signes articulaires sont les plus fréquents mais leur évolution est indépendante de celle de l'atteinte rénale. Les signes articulaires constituent un symptôme particulièrement important bien que nous ne l'ayons pas retrouvé dans le cas étudié.

L'atteinte cardiaque se manifeste surtout sous forme de péricardite.

Les manifestations pleuro-pulmonaires se retrouvent assez souvent à type de pleurésies.

L'examen du fond d'oeil est très intéressant avec un aspect d'exsudats blancs, duveteux et ronds.

Les autres signes de la maladie lupique sont beaucoup moins importants mais tous contribuent au diagnostic clinique de l'affection.

CLASSIFICATION DES MANIFESTATIONS LUPIQUES (25)

I. Glomérulite focale modérée

Elle se manifeste par une protéinurie modérée sans hématurie ni

autres manifestations cliniques d'insuffisance rénale (83).

Elle progresse rarement vers une forme plus active de glomérulite ou de glomérulo-néphrite et parfois elle régresse (83).

II. Glomérulite lupique active (83)

Il s'agit d'un processus prolifératif et membraneux plus actif avec hématurie et protéinurie importante.

III. Atteinte tubulaire et interstitielle (85)

Elle est fréquemment associée à une glomérulite active et dans ces cas elle forme une glomérulo-néphrite lupique active qui évolue sans traitement vers l'insuffisance rénale.

IV. Glomérulo-néphrite diffuse membraneuse (83)

Il s'agit d'un aspect histologique avec épaissement diffus de la membrane glomérulaire sans hypercellularité, nécrose discrète, anses en fil de fer (Wire Loops) - Les lésions de la membrane basale sont uniformes.

V. Syndrôme néfrotique

Il est presque invariablement associé à une glomérulo-néphrite lupique active (7).

CARACTÈRES DE L'ATTEINTE RÉNALE

L'atteinte rénale est découverte le plus souvent par un examen systématique des urines.

Du point de vue sémiologique seule l'évolution vers la grande insuffisance rénale peut être considérée comme un symptôme de l'atteinte rénale.

Éléments d'orientation

L'examen hématologique est pauvre.

L'anémie est constante ainsi que l'accélération de la V.S. mais comme il s'agit d'insuffisance rénale ces deux signes ont peu de valeur.

La leucopénie est un signe classique au cours du L.L.D. mais le chiffre des globules blancs est faussé par le fait qu'il existe presque toujours une hyperleucocytose au cours des insuffisances rénales.

Signes de certitude

La recherche de cellules L.A. ou cellules de Hargraves est positive dans le même pourcentage de cas dans la néphropathie lupique que dans les autres atteintes viscérales au cours du L.L.D. (80 % des cas) (41). Ces cellules ne sont pas absolument spécifiques du L.L.A.D.

La recherche des anticorps antinucléaires est positive dans 94 % des cas (70) mais ne sont pas non plus absolument spécifiques.

Signes urinaires

1°) La protéinurie peut être isolée sans insuffisance rénale, sans syndrome néphrotique, sans hématurie. Le taux de cette protéinurie est très variable. Elle n'a pas de valeur pronostique.

Zech, Fries et Fraeger (70) l'ont étudiée dans 41 cas.

	plus de 2 g	moins de 2 g	moins de 0,5 g
Nombre de cas	20	14	8
% des cas	46 %	34 %	20 %

Cette protéinurie est le signe le plus précoce. Elle est constante et permanente quoique d'intensité variable (72).

2°) L'hématurie microscopique est assez rare mais on la retrouve plus fréquemment par le compte d'Addis. 32 % sur 520 cas (Dubois) (71).

On retrouve aussi une leucocyturie.

70	{	Hématies/mn...	plus de 100.000...	plus de 10.000...	moins de 10.000
	{	Nombre de cas.....	9	15	18
	{	% des cas	21 %	36 %	43 %
	{				
	{	Leucocytes/mn...	plus de 100.000...	plus de 10.000...	moins de 10.000
	{	Nombre de cas.....	3	23	16
	{	% des cas	7 %	55 %	38 %

Ces éléments associés donne parfois l'aspect "télescopé" au sédiment urinaire décrit par Krupp (73) puis par Derot (74). Mais cet aspect n'est ni constant ni caractéristique (75).

3°) Les épreuves fonctionnelles rénales sont le plus souvent normales au début mais montrent une altération des fonctions rénales dans un délai rapide de deux à douze mois (72).

4°) L'électrophorèse des urines affirme le caractère non sélectif de la protéinurie (70) ainsi que l'immuno-électrophorèse.

Slow Alpha 2 ou Alpha 2 lacriglobuline (poids moléculaire 850.000) 18 cas sur 24.

Bêta 2 A et alpha-globulines dans 22 cas sur 24.

Absence de bêta 1 A et bêta 2 c dans les urines.

La protéinurie apparait non sélective et très voisine de celle des glomérulonéphrites subaigues malignes (70).

Le syndrome néphrotique

Suivant les auteurs la fréquence du syndrome néphrotique au cours du L.E.A.D. est très variable.

De 16 % pour Zessaa (76) à 67 % pour Hamburger (77).

Au sein des syndrômes néphrotiques le lupus représente de 7 à 10 % de l'étiologie.

La fréquence avec laquelle une néphropathie lupique réalise un syndrome néphrotique ne dépend que de la longueur de son évolution (78).

Les altérations protidolipidiques

Le taux des gamma-globulines est augmenté dans 71 % des cas.

Le cholestérol est rarement élevé et on peut conclure avec Zech, Fries et Traeger qu'un syndrome néphrotique à gamma-globulines hautes et cholestérol bas doit être tenu comme très suspect de lupus.

42 cas
de Zech,
ries et
raeger
(70).

			Nombre de cas	% des cas
{	Protéïnémie	(14 meq % ^o	26	62 %
		) 14 meq % ^o	16	38 %
{	Alpha-2-	(14 %	18	43 %
	Globulines	) 14 %	24	57 %
{	Gamma-globulines	(20 %	12	29 %
		) 20 %	30	71 %
{	Cholestérol	(2,70 g % ^o	21	63 %
		) 2,70 g % ^o	12	37 %
{	Bêta-lipopro-	(75 %	13	50 %
	téines	) 75 %	13	50 %

L'immunoélectrophorèse fait apparaître deux différences entre tous les cas de syndrômes néphrotiques lupiques d'une part, et les syndrômes néphrotiques d'autres étiologies d'autre part (72).

Comme dans les lupus sans syndrôme néphrotique la bêta 1-A globuline est élevée même si les gamma-globulines sont basses.

Ces anomalies de l'immuno-électrophorèse persistent souvent même après un traitement hormonal alors que les cellules de Hargraves et les anticorps anti-D.N.A. ont disparu.

Nous avons déjà étudié les autres modifications sérologiques au cours du L.E.A.D. et celles-ci ne sont pas modifiées en cas de syndrôme néphrotique et n'ont rien de caractéristiques.

HISTOLOGIE

L'étude histologique des lésions rénales a été faite dès 1931 par Bachr et Glenner en 1935 (5) qui l'a reprise en 1941.

Plus récemment les ponctions-diagnostic rénales ont permis d'en connaître encore d'autres aspects (73).

Les lésions prédominent au niveau des glomérules et des vaisseaux.

Macroscopie

Les reins sont en général un peu gros (175 gr en moyenne) et présentent parfois un piqueté hémorragique à leur surface.

A la coupe ils montrent un aspect congestif de l'ensemble du

parenchyme et un piqueté hémorragique de la corticale et de la base des pyramides (79).

Histologie

I. Les lésions glomérulaires

1°) Wire Loop ou anses en fil de fer.

La membrane basale est toujours anormale. Elle est plus ou moins épaissie. Cet épaississement est irrégulier, plus net à la périphérie, des anses du floculus qui prennent un aspect rigide, réalisant l'aspect d'anse en fil de fer d'où le nom de Wire Loop donné par Bachr, Klemperer et Schiffman (5) - Ces zones d'épaississement contrastent avec les anses voisines normales. Ces lésions sont très éosinophiles. Les affinités tinctoriales ne sont pas celles du collagène mais de la fibrinoïde. Ces altérations ne sont pas toujours homogènes et peuvent atteindre une ou plusieurs anses d'un même floculus.

2°) La nécrose fibrinoïde de la membrane basale.

Cette lésion peut se rencontrer seule ou associée au Wire Loop.

Il s'agit de la présence entre l'épithélium et l'endothélium du capillaire d'une substance dite fibrinoïde qui empâte la paroi du capillaire. Cette substance est distincte du collagène et la trypsine en la dissolvant fait réapparaître des fibres collagènes normales (72).

Le rouge congo permet de faire la distinction entre cette substance et la substance amyloïde.

La coloration rouge par le PAS et le Mallory-Azan permet de la différencier de la substance hyaline qui garde la coloration bleue du collagène (72).

Cette nécrose fibrinoïde n'est absolument pas spécifique du L.M.A.B.

3°) Les thrombi fibrinoïdes

Ils se trouvent dans des capillaires dont les parois sont épaissies, surchargées de fibrinoïde et il est difficile de distinguer s'ils se situent dans la paroi du capillaire ou dans la lumière (80) (72). Pour Allen de telles lésions seraient du même type que les lésions de l'endocarde et propose le terme de "capillarite verru-

queuse".

Pour Klemperer il s'agirait du stade ultime des "Wire Loop".

4°) Les corps hématoxyliques de Gross (4) sont signalisés avec une fréquence très variable d'un auteur à un autre.

Ainsi Klemperer en découvre 41 fois sur 45. Auchrke (déjà cité) n'en voit que 7 fois sur 66 et Teilum (81) 6 fois sur 15. Ils sont peu différents des thrombi-hyalins et des inclusions contenues dans les cellules L.E. Il s'agit de structures arrondies ou ovalaires, de la taille d'un noyau qui apparaissent rouge pourpre ou parfois bleu lavande à l'hématoxyline. Elles sont Feulgen-positives (rouge pourpre).

Pour Gueft et Laufer (82) et pour Klemperer (5) ces corps ne sont pas à différencier des thrombi fibrinoïdes.

Cependant pour l'immense majorité des anatomo-pathologistes la présence des corps de Gross serait très hautement suggestive de lupus érythémateux (72).

5°) Fibrose

On rencontre rarement une atteinte des anses évoluant vers la sclérose. Celle-ci peut être totale ou partielle (55).

6°) Les lésions de type glomérulo-néphrite diffuse ne sont pas spécifiques et apparaissent rarement.

II. Les lésions vasculaires

Ces lésions sont très importantes et nous les avons déjà étudiées dans l'histologie générale du L.E.A.D.

III. Les lésions tubulaires

Elles sont rares et ne sont pas spécifiques. On note parfois un aspect vacuolaire, une dégénérescence hyaline des tubes contournés et une dégénérescence graisseuse (55).

En conclusion, le diagnostic histologique des lésions rénales du L.E.A.D. est parfois facile mais comme le dit Auchrke il s'agit souvent d'une impression car aucun élément n'est pathognomique isolément.

L'intensité de l'insuffisance rénale ne peut être jugée sur la biopsie rénale (72) et on ne peut établir de corrélations entre la clinique et l'anatomopathologie.

Etude en immunofluorescence

L'immunofluorescence apporte des éléments intéressants et a été étudiée sur 19 biopsies rénales de lupus authentifiés (D. Koffler et collaborateurs) (84) afin de rechercher les stigmates de complexes antigènes-anticorps au niveau du glomérule avant l'apparition d'une atteinte rénale clinique. Cette étude a été faite afin de voir s'il existe un point critique au-delà duquel la présence de ces complexes devient pathogène. En effet l'atteinte rénale au cours du lupus est un des exemples de glomérulonéphrite secondaire à la déposition de complexes antigènes-anticorps.

Tous les malades étudiés ont une fixation d'immunoglobuline sur le versant épithélial de la membrane basale.

Parmi les 8 malades ayant une atteinte minime (protéinurie de 0,20 à 0,43 g/24 heures - urée sanguine sensiblement normale), 3 ont un dépôt linéaire d'immunoglobuline G isolée le long de la membrane basale et 5 des dépôts mésangiaux d'Ig G et de complément avec en plus, chez 2 d'entre eux, de l'Ig M. Parmi les 11 autres malades qui ont une protéinurie supérieure à 1 g/24 heures, 10 ont des dépôts granuleux d'Ig G sur le versant épithélial de la membrane basale et 1 de volumineux dépôts sous-endothéliaux. Le complément est toujours associé à l'Ig G et presque toujours à l'Ig M (9 cas sur 11).

(85) Ces résultats permettent d'établir une corrélation entre l'aspect des dépôts d'immunoglobulines et l'expression clinique de l'atteinte rénale. Il semble que dans cette expérience de Koffler et collaborateurs, les volumineux dépôts sous-endothéliaux et les dépôts granuleux d'immunoglobulines sur le versant épithélial de la membrane basale s'accompagnent d'une atteinte rénale plus sévère que les dépôts mésangiaux ou linéaires. Ce fait s'accorde bien avec les théories pathogéniques actuelles qui disent que les dépôts extra-membraneux traduisent le mécanisme de la néphropathie lupique.

AGNOSTIC DIFFÉRENTIEL (72)

Les problèmes diagnostiques posés par l'atteinte rénale au cours du lupus érythémateux sont souvent difficiles à résoudre.

Le diagnostic différentiel peut se poser avec un grand nombre d'affections et en particulier avec toutes les maladies du collagène.

1°) La péri-artérite noueuse. L'histologie est très différente - la néphropathie s'accompagne d'hypertension artérielle et rarement d'un syndrome néphrotique.

2°) La sclérodermie. Elle est plus facile à diagnostiquer avec surtout les lésions affectant les artères interlobulaires, avec épaissement mucoïde de l'intima et parfois nécrose fibrinoïde de la partie périphérique des artères intralobulaires.

3°) Le syndrome de Wegener. Il se complique souvent de protéinurie et d'insuffisance rénale sans hypertension artérielle mais l'histologie est différente.

4°) La sclérodermie se complique rarement de néphropathie.

D'autres affections peuvent donner une atteinte rénale et poser le diagnostic différentiel.

1°) L'endocardite d'Osler se différencie par la positivité des hémocultures et les études anatomo-pathologiques.

2°) La maladie périodique se complique souvent de néphropathies qui rappellent celles du L.E.A.S. Aucun argument n'a permis d'identifier les deux affections.

3°) Le purpura thrombopénique de Moschowitz peut donner une nécrose fibrinoïde des capillaires glomérulaires mais l'histochemie a permis de préciser qu'il s'agit d'une substance fibrinoïde faite uniquement de fibrine et les thrombi de la lumière capillaire sont constitués d'un mélange de fibrine et de plaquettes.

4°) Le purpura rhumatoïde présente des points communs avec le lupus et les complications rénales qui se ressemblent parfois.

5°) L'amylose rénale donne parfois un syndrome néphrotique avec hypergammaglobulinémie. Cependant le diagnostic clinique et histologique est assez facile grâce aux colorations spécifiques. Mais certains lupus se compliquent d'amylose (86). Pour Wegelius amylose

et lupus sont deux états pathologiques fort voisins, réunis par leur origine allergique et par l'existence d'une précipitation des globulines au niveau de la membrane basale (87) - Teilmum (81) trouve une différence fondamentale entre ces deux maladies : c'est qu'il existe dans le lupus des globulines immunologiquement anormales mais dans l'amylose une quantité anormale de gamma-globulines normales.

6°) La sarcoïdose de Besnier-Boeck-Schaumann a donné lieu aux mêmes discussions que l'amylose. Dans les cas habituels le rein du B.B.S. se présente surtout comme une néphrocalcinose ou avec une infiltration sarcoïdique, mais il est des cas où les lésions rénales sont essentiellement glomérulaires.

Il est parfois possible d'hésiter entre ces diverses étiologies mais les examens complémentaires, l'évolution et les données histologiques permettent dans la majorité des cas de poser un diagnostic précis.

EVOLUTION

L'évolution des néphropathies lupiques est toujours très grave. Les sujets atteints meurent en règle générale dans un tableau similaire à la glomérulo-néphrite subaigue maligne. (Hamburger (75) et Dérot (74)) ce dernier souligne à propos de deux observations personnelles : "on a la surprise, en quelques mois ou quelques semaines, de voir se constituer de manière rapidement progressive, un syndrome d'insuffisance rénale grave intriguant les grands syndrômes Widaliens, identique au tableau clinique que l'on observe après des années d'évolution dans le mal de Bright classique". Ce tableau n'a aucun caractère spécifique.

L'atteinte rénale est la cause majeure de la mort des lupiques.

L'évolution est généralement très rapide une fois que la néphrite est constituée. Le délai est de un à trois ans. Cependant il est difficile de préciser la part exacte de l'atteinte rénale lorsqu'il existe une polyviscérinite maligne au cours d'un B.S.A.D. d'autant plus que grâce aux traitements actuels la prolongation de la durée de survie permet à la néphrite de se manifester beaucoup plus fréquemment.

Eléments de pronostic

Les trois principaux éléments permettent d'établir un pronostic sont : l'intérêt de la biopsie rénale, la valeur pronostique de la date d'apparition de l'atteinte rénale et la signification péjorative de certaines constatations biologiques (68).

THERAPEUTIQUE

Les traitements utilisés actuellement pour le traitement des L.E.A.D. sont de trois ordres : les médicaments antimalariques, les dérivés de la cortisone et les médicaments immunosuppresseurs et cytostatiques.

Les antimalariques.

Ils constituent un bon traitement d'entretien surtout au cours des atteintes articulaires mais sont inefficaces dans l'atteinte rénale. Leur administration nécessite une surveillance régulière de la vision. La dose efficace se situe entre 250 et 500 mg/jour.

Les dérivés de la cortisone (70)

La corticothérapie a considérablement modifié le pronostic du lupus. Ce fait a été prouvé par de nombreuses statistiques et en particulier celle de Dubois (89).

Cependant l'atteinte rénale reste la plus rebelle à cette thérapeutique.

Variations en fonction de la dose

Sur 12 malades traités par Prednisone à une dose supérieure à 1mg/kg Fries et Zech ont constaté : 7 améliorations
5 aggravations

Sur 16 malades traités par Prednisone à une dose inférieure à 1 mg/kg : 2 améliorations
10 aggravations.

Les doses doivent donc être importantes : 200 mg de Cortisone ou de ses équivalents pour Follak.

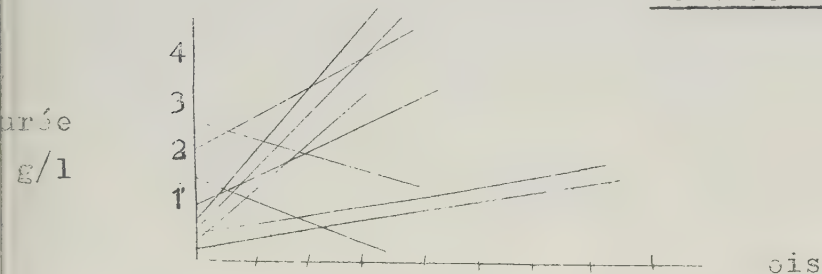
Critères d'efficacité

Les manifestations cliniques telles que fièvre, lésions cutanées, arthrite et atteinte des membranes séreuses cèdent assez rapidement à ce traitement (moins d'une semaine).

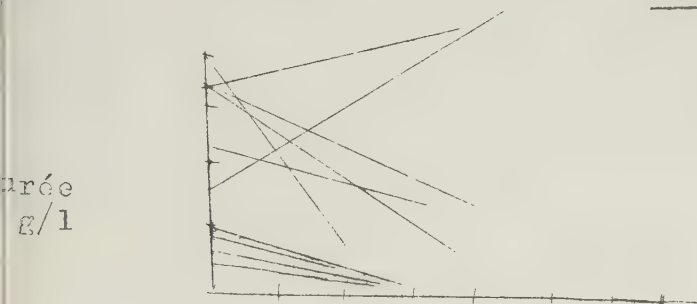
Sous corticothérapie



Corticothérapie (1 mg/kg/j.



Corticothérapie) 1 mg/kg/j.



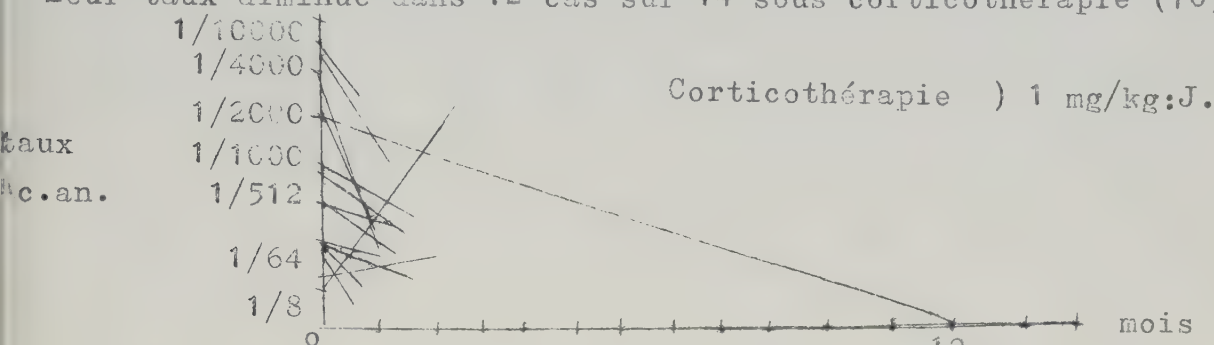
Evolution de l'azotémie sous l'influence de la corticothérapie(70)

Le taux d'urée est donc abaissé dans 10 cas sur 12 par la corticothérapie.

Les perturbations de l'électrophorèse des protides sont intéressantes à suivre. D'après la même étude les taux des gamma-globulines se sont normalisés dans 90 % des cas. La persistance d'un taux abaissé du complément est de mauvais pronostic et invite à augmenter les doses. Dans 3 cas sur 5 la bêta 1 C globuline s'est élevée sous

corticothérapie.

Le dosage des anticorps antinucléaires par immunofluorescence est un des critères les plus fidèles de l'efficacité du traitement. Leur taux diminue dans 12 cas sur 14 sous corticothérapie (70).



La disparition des signes d'activité histologique prouvée par des biopsies répétées est un élément important.

Dans 4 cas présentant des signes d'activité la corticothérapie entraîne une disparition de ceux-ci.

Dans 3 cas où la biopsie ne montrait pas de signes d'évolutivité, de petites doses de corticoïdes n'ont pas empêché l'aggravation des lésions dans deux cas.

L'application du traitement par les corticoïdes nécessite les précautions habituelles : adjonction de potassium, régime hyposodé, surveillance du métabolisme phospho-calcaïque, surveillance du poids, de la tension artérielle, de la glycémie. Les doses doivent être diminuées en cas de rémissions.

Les immuno-dépresseurs

Le plus utilisé est la méchlorétamine qui donne selon Dubois (89) 20 améliorations sur 28 cas.

Pour Kellum la survie moyenne des malades atteints de néphropathie lupique est de 16 mois sans traitement, de 34 mois avec corticothérapie et de 42 mois avec méchloréthamine et corticothérapie (8).

L'azathiopirine a aussi été utilisée en association avec les corticoïdes à la dose de 5 mg/kg (90). Les statistiques ne sont pas encore assez importantes pour permettre une interprétation des résultats acquis. Les cas traités ont été presque uniquement ceux qui avaient résisté au traitement par les corticostéroïdes (9).

Certains auteurs ont obtenu des rémissions durables et satisfaisantes avec la cyclophosphamide (92) (93) ou avec une association de Prednisone, d'azathiopirine et de méthotrexate (94). Cette association de corticoïdes et de cytostatiques ouvre des perspectives intéressantes sur le plan thérapeutique. Les doses utilisées en traitement d'attaque sont 60 mg de Prednisolone et 150 à 200 mg d'azathiopirine (90). Selon l'évolution des manifestations aiguës les doses de Prednisolone ont été réduites (moins de 30 mg/j.). Cette association a toujours entraîné (90) une baisse de l'immunoglobuline G avec des posologies élevées (Azathiopirine = 200 mg/j. et Prednisolone 30 mg/j.). Lorsque cette posologie a été réduite l'immunoglobuline a de nouveau augmenté dans le sérum.

Ces traitements nécessitent une surveillance hématologique régulière.

H. Deicher (90) énonce cinq principes dans le traitement du L.E.A.D. par les immunosuppresseurs.

(1) Le diagnostic doit être certain.

(2) Pas de cytostatiques seuls au stade aigu.

(3) Le traitement associant les corticostéroïdes à un cytostatique est recommandé car il y a potentialisation des effets immunosuppresseurs (95).

(4) Cette thérapeutique n'est indiquée chez les femmes jeunes qu'en cas d'échec des corticoïdes ou en présence d'importants effets secondaires. Il faut alors adjoindre une thérapeutique anticonceptionnelle en même temps que les cytostatiques.

(5) Surveillance attentive pendant ce traitement des éventuels effets secondaires.

Les antipaludéens de synthèse

Le plus utilisé est la chloroquine à des doses de 250 à 500 mg/J. On obtient une guérison des signes généraux et une amélioration générale dans 50 à 75 % des cas. Ce traitement nécessite une surveillance oculaire étant donné le retentissement possible sur la vision (7). Leur action sur les atteintes rénales est fort discutable.

Autres traitements

Les moutardes à l'azote telles que la 6 - mercapto-purine et la 6 - thioguanine ont été utilisées dans le lupus à forme néphrotique (96) avec des résultats plus ou moins probants surtout en vue d'augmenter la diurèse (7).

La thymectomie (97) a été pratiquée chez des malades atteints de L.E.A.D. en raison du rôle du thymus dans le développement de la réactivité immunologique.

Les thérapeutiques générales non spécifiques seront adaptées au bilan fonctionnel rénal : apport sodé et protidique, prévention des infections et des intoxications.

I

- (1) Kaposi M.K. Arch. F. Dermat. Syph. 4 - 36 - 1872
- (2) Osler W. Am. J. Med. Sci 110 - 629 - 1895
- (3) Uelman F and Sacks B. Arch. int. Med 33 - 701 - 1924
- (4) Gross L. New York - The international press 1932 -
Vol. 2 P. 527
- (5) Bach G, Klemperer P. et Schiffman A. Tr. A. Am. physicicens
50, 139 - 1935.
- (6) Hargraves M.M, Richmond H. and Morton R.
Proc. Staff meet - Mayo Clinic 23, 25 - 1948.
- (7) Dubois E.L. and Truffanelli DL. Clinical manifestations
of systémic lupus erythematosus Computer analysis of
520 cases - JAMA 190 : 104 - 1964
- (8) Kellum R.E. and Haserich J.R. Systemic lupus erythematosus -
Arch. int. med. 113 : 200 - 1964.
- (9) Siegel M. Reilly E.B. Lee S.L. Fuerst H.T. and Seelenfre-
word M.
Epidemiology of systemic lupus erythematosus - Time
trend and racial differences Amen J. Publ. Health 54 : 33 -
1965
- (10) Kunkel H.G. - Immunological aspects of connective tissu
disorders . Fed. Proc. 23 : 623 - 1964.
- (11) Kunkel H.G. and TAN E.H. - Autoantibodies and disease
Advance in immunology 4 : 351 - 1964
- (12) Harvey - Schulman - Tululky-Conley-Schoenrich-Systemic
lupus erythematosus (139 cases) Helecine 33 pp; 291 - 347 -
1954.
- (13) Denko C.W. and Davis L.F. A correlative clinicopathological
study of systemic lupus erythematosus in 43 patients -
Arch. Interamer. Rheum 7 : 25 - 1964.

II

- (14) HEJMANCIL M.R. WRIGHT J.C. QUINT R. and JENNINGS F.L.
The cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus - Amer-Heart J 68 : 119, 1964.
- (15) PARONNETTOF. DEPPISCHL. and Tuchman L.R. - Lupus erythematosus with fatal hemorrhage into the liver and lesions resembling those of pericarditis nodosa and malignant hypertension - Amer J. Med. 36 - 948 - 1964.
- (16) LAMOTTE - MARTIN et col. Accidents ischémiques aigus aortiques et mésentérique au cours d'un L.E.D. Sem. Hop. Paris 41 : 2424, 1966.
- (17) Alarcon. Segovia D. and Osmundson P.J. Peripheral vascular syndrome associated with systemic lupus erythematosus Ann. Int. Med 62 : 907, 1965.
- (18) Alarcon-Segovia D. Babb R.R. and Fairbairn J.F. Systemic lupus erythematosus with erythromelalgia - Arch int. med. 112 : 688 , 1963.
- (19) VUORINEN P. and Kalliomaeki J.L. - Intrathoracic radiologic changes in systemic lupus erythematosus Arch. interamer. Rheum 7 : 73, 1964.
- (20) HUAN G C.T. Hennigar G.R. and Lyons H.A. Pulmonary dysfunction in systemic lupus erythematosus . New Engl. J. Med. 272 : 288 - 1965.
- (21) PETERSON R.D.A., VERNIER R.L. and GOOD R.A. - Lupus erythematosus - Ped. Clin. N.A.O. : 941, 1963.
- (22) Mac KAY J.R., TAFLE. J. and COWLING D.C. -Lupoid hepatitis Lancet, 2 : 1323 - 1956.
- (23) DEBRAY Ch. PAOLAGGI J.A. et PAOLAGGI J.B. L'hépatite lupoid existe Sem. Hop. Paris N° 18/4 : 1077 - 1965.
- (24) CHRETIEN J. Hépatite lupoidale et Hépatite lypique Sem. Hop. Paris N° 18/4 : 1084 - 1965.
- (25) A. RACT - C.R. 6/4 - 2939 - 1968.

III

- (26) STEVENS M.B. and al. - Aperistaltic of the oesophagus in patients with connective disorders and Raynaud's phenomenon New. Engl. J. Med 270 : K18 - 1964.
- (27) KURLANDER D.J. and KIRSNER J.B. The association of chronic "non specific" inflammatory bowel disease with lupus erythematosus - Ann. Int. Med. 60 : 799 - 1964.
- (28) Julien ch. g. - Manifestations neurologiques centrales du L.E.D. Etude anatomo-clinique de 5 observations - Thèse de médecine Paris 1966 - 310 p. dact.
- (29) GARCIN R. Aspects neurologiques du lupus erythémateux. Rev. Neurol. 92 : 511 - 518 - 1955.
- (30) SILVERSTEIN A. - Cerebrovascular accidents as the initial major manifestations of lupus erythematosus. New York State J. Med 63 : 2942.
- (31) GARGOUR G., Mac LAFFEY K., LOCKES. , and Stein M.D. - Anterior radiculopathy and lupus erythematosus cells. Brit. Med. J. 799, 1964.
- (32) CAMMAROTA R.J., Rodman G.P., and CRITTENDEN J.O. - Systemic lupus erythematosus with chorea. JAMA. 184 : 971, 1963.
- (33) SIGUIER F. et LAPRESLE J. L'association chorée-maladie lupique. Sem. Hop. Paris 1063 : 2767, 1966.
- (34) ROPES M.W. - Observations on the natural course of disseminated lupus erythematosus. Med 43 : 387, 1964.
- (35) J. DEBRAY. Modifications hématologiques au cours du L.E.D. en dehors de l'étude de la cellule de Hargraves. Leur apport au diagnostic et à la conception de la maladie lupique - La Sem. des Hop. N°1 - 46 - 1962.
- (36) SABATINI R., PEUCH et Mme BRACONNIER - Etude clinique du L.E.A.D. chez l'enfant - Algérie Méd. 1960, 64, 6, 579-594.
- (37) CHORARAK T. - Cryoglobulins with chronic lupus erythematosus J.A.M.A. 1959, 169, 5, 1805.
- (38) SELIGMAN M. Etudes immunologiques sur le L.E.D. Rev. Fr Et. clin. et Biol. 1938 - 3 - 558.

- (39) MARCHAL G. DUHAMEL G. et Trocmé Y. Un cas de L.E.D. avec séro-diagnostic de Widal fortement positif - Sang , 1959, 30 n°5 - 466 - 472.
- (40) DUBOIS E.L. Rosenfeld Band ONTOMOA - Précipitation and L.E.D. J.A.M.A. 1958 - 168 - 813.
- (41) TUMULTY - The clinical course of Systemic lupus erythematosus. JAMA - 1954,6,947,953.
- (42) MICHAEL J.R. and al. - Hematologic aspects of lupus erythematosus - Blood 1951,6, 1059 - 1072.
- (43) KEIL - Relation between systemic lupus erythematosus and a peculiar form of thrombocytopenic purpura. Brit.J. Deum. 49 : 221,1937.
- (44) FAVRE-GILLY et THOUVENEZ J.M. Les inhibiteurs de la 1ère phase de la coagulation en dehors de l'hémophilie - Sang 1959,30,351 - 376.
- (45) BENNETT J.C., OSMENT L.S. , HOLLEY H.L. -Immunological manifestations in a group of patients with the diagnosis of chronic discoid lupus erythematosus. Atti. del X congresso delle lega internazionale contra il reumatismo 1961 - Vol 2 . Minerva Medica Ed. Torino 557 - 559.
- (46) KAHN M.F. Réaction de Waaler-Rose et présence de cellules de Hargraves - La Sem. des Hop. de Paris n° 1 1962 - 56 - 59.
- (47) HASERICK-BORTZ A new diagnostic test for acute lupus erythematosus - Cleveland Clin. Quart. 16 pp 158 - 1949
- (48) GONZALES E.N. and ROTHFIELD N.F. - Immunoglobulin class and pattern of nuclear fluorescence in systemic lupus erythematosus. New-Engl. J. Med. 274 , 24 : 1333 - 1966.
- (49) BARNETT C.H., CONDE MI J.J., LEDDY J.P. and VAUGHAN J.H. - Gamma 2, gamma 1 A and gamma 1 M antinuclear factors in human sera J. Clin. Invest. 43 : 1104 - 1964.
- (50) STOLLAR D. and LEVINEL - Antibodies to denatured deoxyribonucleic acid in lupus erythematosus serum -V- Mechanism of DNA - anti-DNA inhibition by chloroquine - Arch. Biochem biophys, 101 : 335; 1963.

- (51) VAUGHAN J.H., BARNETT E.V. and LEDDY J.P. - Autossensibility disease. New England. J. Med. 275,22 : 1426 - 1966.
- (52) KUNKEL H.G. and TAN E.M. - Autoantibodies and disease - Advances in immunol. 4 : 351 - 1964.
- (53) STURGILL B.C. and CARPENTIER R.R. Antibody in ribosomes in S.L.E. Arth. Rheum. 8,2 : 213 - 1965.
- (54) Ch. GRUPPER, J.C. LEGRAND et P.GONNARD Sem. Hop. Paris N°1 - 1962 pp 70 - 75.
- (55) MATOSSY - RAYMOND Y. Thèse pour le doctorat en médecine contributions à l'étude du L.E.D. pp 11 à 25 - 1957.
- (56) FRIEDBERG-GROSS. Non bacterial endocarditis. Classification and general description. Arch. Internal Med. 58 ; pp 620 - 1936.
- (57) GROSS - The heart in Atypical verrucous endocarditis (Libman-Sachs) - Contributions to the Medical Sciences in Honor of Dr E.m. , Libman by his pupils, friends and Coll. N.Y. : The Intern. Press 1932 ; Vol. 2. 327-350.
- (58) GINZLER- FOX. Disseminated lupus erythematosus : A cutaneous manifestation of a Systemic disease (Libman-Sachs) Report a case. Arch. Int. Med. 65 - 26-50 - 1940.
- (59) KLEMPERER and Coll. Cytological changes in S.L.E. Arch. Path. 49 : 503. 1950.
- (60) GUEFT-LAVEER - Further cytochemical studies in S.L.E. Arch. of Path 57 pp 201-226 - 1954.
- (61) GOEKERMAN-MONTGOMERY - An evaluation of histopathologic examination. Arch. dermat. and syph. 25 : 304 - 1932.
- (62) MONTGOMERY H. Pathology of lupus Erythematosus J. of Inv. est. Derm. 2 : 343 - 1939.
- (63) ELLIS-BUNDICK. Lésions cutanées du L.E.D. Arch of Derm. and Syph. sept 1954.
- (64) KLEMPERER-GUEFT-LEE-LEUCHTENBERGER-POLLISTER - Cytological changes in S.L.E. Arch. Path. 49 : 503 - 1950.

- (65) WATRAIN-DUPERRAT-BEVRY. Résumés 8ème Congrès Derm. et Syph. de Langue française. Nancy 1953.
- (66) RAKOV-TAYLOR. Acute D.L.E. without cutaneous manifestations and with heretofore undescribed pulmonary lesions. Arch. int. Med. 70 : 88-100- 1942.
- (67) KLEMPERER-POLLACK-BAEHR. Pathology of lupus erythematosus Arch. Path. 32 : 569-631-1941.
- (68) LIAN-SIGUIER-DUPERRAT-SARRAZIN. Les lupo-erythemato-viscerites malignes Sem. des Hop. Paris 23 : 1905 - 1922 - 1947.
- (69) PERNET G. Lupus erythemateux aigu d'emblée. Thèse Paris 1908.
- (70) D.FRIES - P.ZECH La néphropathie lupique. G.M. de France - Tome 74 - N° 31 - 15 XII - 1967.
- (71) DUBOIS E.L. Lupus erythematosus - Mc Graw Hill Ed. New York 1966.
- (72) J.CROSNIER - R. SLAMA et H. de MONTERA. Les lupoerythémato-néphrites - Presse médicale N°5 pp 148 - 151 - 27 - 1 - 1960. et n° 10 24 - 2 - 1960. pp. 371 - 374.
- (73) KRUPP M.A. : Urinary sediment in lupus erythematosus and allied conditions Arch. Int. Med. 1943 - 71 - 54.
- (74) DEROT M. , GOMELSKY J. et ROUDIER M. : les formes rénales du lupus erythemateux disséminé. Sem. Hop. Paris 1958 - 34 - 3059.
- (75) HAMBURGER J. et coll. Le lupus erythemateux disséminé. Néphrologie. Flammarion ed. Paris 1966 - 2 volumes.
- (76) JESSAR R., LAMONT-RAVERS R. et RAGAN C. : Natural history of L.E.D. Ann. Int. Med. 1953 - 38 - 717.
- (77) HAMBURGER J., GODDE-JOLLY D., PEAN V. et ZAMBROWSKI S. : les néphrites malignes avec lupus erythemateux aigu. Journal d'urologie 1950 - 59 - 601.
- (78) MUEHRCKE R., KARK R., PIRANI C et POLLACK V. : Lupus nephritis 1 vol. William et Wilkin, éditeurs, Baltimore 1957.
- (79) SLAMA R. Les Lupoerythémato-néphrites . Thèse Paris 1959.
- (80) ALLEN A.C. The kidney : médical and surgical diseases. 1 vol. Grune et Stretton edit. New York 1951.

VII

- (81) TEILUM G. : hyperglobulinemia, periarteral fibrosis of spleen and Wire Loop lesions in D.L.E. in relation to allergic pathogenesis Am. J. Path. 1948. 24 - 409.
- (82) GUEFT B. et LAUFER A. Further cytochemical studies in systemic lupus erythematosus A.M.A. Arch. Path. 1954 - 57, 201.
- (83) POLLACK V.E., PLENNI C.L. and SCHWARTZ, F.D. The natural history of the renal manifestations of S.L.E. J. Lab. Clin. Med. 63 : 537 - 1964.
- (84) D.KOFFLER, V. AGNELLO, R.I. CARA et H.G. KUNKEL Am. J. of Path. 56 n°5 pp 305 - 317 - IX - 1969.
- (85) P.VERROUST. Immunofluorescence et nephropathies lupiques - Presse médicale 78 - n°18 - 11 - 4 - 1970.
- (86) WEGELIUS O. / Amyloidis of the kidneys, adrenals and spleen as a complication of acute D.L.E. treated with ACTH and cortisone . Acta med. Scand. 1956 - 156 - 91.
- (87) VASQUEZ J. et DIXON F. : Immunohistochemical study of lé-sions in rheumatic fever, systemic L.E. and rheumatoid arthritis. Lab. invest 1957, 6,205.
- (88) F.SIGUIER, Cl. BETOURNE, P.GODEAU, A.MILHAUD et R.SLAMA. Le rein lupique. Sem. Hop. Paris - 2.5.1961 pp. 1484 - 1490.
- (89) DUBOIS E.L. - Lupus erythematosus. Mc Graw Hill ed. New York 1966.
- (90) H. DEICHER, R FRICHE et P.KRULL. Le traitement des maladies chroniques du tissu conjonctif par les cytostatiques. Les cahiers de médecine - n°5 - 15 - V - 1970.
- (91) DEICHER H. - Immunsuppression als therapeutisches Prinzips Mkurse Fortbild - 1969 - 19,270.
- (92) CHENG SIANG, SEAH, WONG K.H., CHEW A.G.K., JAYARATMAN F.J. cyclophosphapride in the treatement of S.L.E. Brit.med. J. 1966, 1, 5483,333.
- (93) HILL R.D., SCOTT G.W. - cytotoxic drugs for systemic lupus Brit. med. J. 1964, 1, 370.

VIII

- (94) CRUCHAUD A., POMETTA D., ROUSSO C. - treatment of S.L.E. with immunosuppressive drugs. An analysis of immunologic data. *Helv. med. Acta.* 1967, 34, 1, 1.
- (95) ADELSBERGER B., SINIOS A., DEICHER H. - Suppression der transplantationsreaktion durch gleichzeitige Gabe von azathioprin und Prednison - *Z. Immun. Forsch (sous presse)*.
- (96) KELLUM R.E. and HAZERICK J.R. - Mechlorethamine therapy for S.L.E. nephropathy . *Arch. Derm.*, 87 : 289, 1963.
- (97) MAC KAY I.R., GOLDSTEIN G., and BURNETT F.M. - Thymic Abnormality in S.L.E. *Asutral. Ann. Med.* 13: 5, 1964.

CONCLUSIONS

A partir d'un cas de Lupus érythémateux aigu disséminé (L.E.A.D.) qui s'est manifesté essentiellement sur le plan rénal, nous avons rappelé les caractères cliniques, biologiques et histologiques de la maladie lupique, puis nous nous sommes attachés à décrire de façon plus particulière les caractères de l'atteinte rénale. De cette confrontation nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

Malgré les progrès récemment réalisés notamment dans l'ordre immunologique le L.E.A.D., garde son mystère étiologique, mais il est permis d'espérer grâce aux progrès de la cytochimie et à une meilleure compréhension des phénomènes d'auto-immunisation, une évolution favorable de nos moyens thérapeutiques.

La survenue d'une atteinte rénale au cours d'un L.E.A.D. constitue encore un événement très grave qui assombrit considérablement le pronostic. La gravité de cette atteinte nécessite un diagnostic précoce actuellement possible grâce à la mise en oeuvre, notamment, de la ponction biopsie rénale qui devrait être effectuée devant toute atteinte rénale dont la ou les causes n'ont pu être précisées par les enquêtes habituelles ; surtout, et ce fut le cas chez notre patiente, lorsqu'un syndrome biologique particulier est mis en évidence. L'amélioration des fonctions rénales obtenues chez notre malade après un an de traitement, nous permet donc de porter avec prudence un pronostic un peu moins sombre que classiquement sur certaines atteintes rénales au cours du L.E.A.D. et ceci grâce au traitement par les Corticoïdes et les Immuno-dépresseurs chimiques.

Il est encore trop tôt cependant pour atténuer le pronostic très sombre de ces atteintes du rein par la maladie lupique.

Vu : Le Président de Thèse

Pr. Jacques DEBRAY.

